

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik und Poliklinik  
für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie,  
Kopf- und Neuro-Zentrum

Komm. Direktor: PD Dr. Dr. H. Hanken

**Kephalometrische Untersuchungen der Sella turcica auf Fernröntgenseitenbildern  
von Patienten mit Neurofibromatose Typ 1**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin an der Medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Johanna Baumann  
aus Hamburg

Hamburg 2017

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 05.09.2017**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Dr. Reinhard Friedrich**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Udo Schumacher**

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>1. 1. Allgemeine Hinführung zum Thema der Untersuchung mit Einordnung der Neurofibromatose Typ 1 in die sog. „Neurofibromatosen“.</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Die Neurofibromatose Typ 1 und Schädelbasisveränderungen.....</b>	<b>3</b>
<b>2. Material und Methode .....</b>	<b>8</b>
<b>2.1. Patienten- und Kontrollgruppen .....</b>	<b>8</b>
<b>2.2. Kephalometrische Untersuchungen der Sella turcica.....</b>	<b>12</b>
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>14</b>
<b>3.1. Darstellung der Ergebnisse: Abhängigkeit der Messwerte vom fazialen Tumortyp .....</b>	<b>14</b>
<b>3.2. Tabellarischer Nachweis der Untersuchungsergebnisse .....</b>	<b>16</b>
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>37</b>
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>44</b>
<b>5.1. Zusammenfassung auf Deutsch.....</b>	<b>44</b>
<b>5.2. Zusammenfassung auf Englisch.....</b>	<b>44</b>
<b>6. Literatur.....</b>	<b>45</b>
<b>7. Lebenslauf.....</b>	<b>53</b>
<b>8. Danksagung .....</b>	<b>54</b>
<b>9. Originalpublikation dieser Arbeit .....</b>	<b>55</b>
<b>10. Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>56</b>

## **1. Einleitung**

### **1.1. Allgemeine Hinführung zum Thema der Untersuchung mit Einordnung der Neurofibromatose Typ 1 in die sog. „Neurofibromatosen“.**

Im Jahre 1882 wurde anlässlich des fünfundzwanzigjährigen Bestehens des Pathologischen Institutes der Charité in Berlin zu Ehren des damaligen Direktors, Rudolf Virchow, von seinem Schüler Friedrich Daniel von Recklinghausen eine Festschrift veröffentlicht, die unter dem Titel „Über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuomen“ erstmals eine Erkrankung morphologisch definierte, deren auffälligstes sichtbares Merkmal die vielzahligen, kugelartig hervorstehenden Tumoren der Haut sind [von Recklinghausen, 1882]. Von Recklinghausen erkannte als erster, dass die eigentlich tumorösen Elemente dieser Erkrankung Bindegewebszellen sind, insbesondere die, welche das Axon einschneiden. In der Folge der Erkrankung kann es zu Verlust der neuralen Funktion kommen, sodass neurodegenerative Symptome auftreten können. Das durch von Recklinghausen eingeführte morphologisch definierte Krankheitskonzept hat sich im weiteren Verlauf der klinischen und Grundlagenforschung bestätigt. Von Recklinghausen schlug bereits in seiner Monographie für diese von ihm abgegrenzte Entität die Bezeichnung „Neurofibromatose“ vor, offenbar um den Zusammenhang zwischen peripherem Nervensystem und der im Suffix deutlich werdenden kausalen Bindegeweberkrankung zu kennzeichnen. Diese Bezeichnung ist bis heute gebräuchlich. Zu Ehren des Erstbeschreibers wurde diese Krankheit von Recklinghausensche Neurofibromatose oder auch Neurofibromatose von Recklinghausen genannt. Mit den ersten Beschreibungen der klinischen Manifestationen der Neurofibromatose wurde auch darauf hingewiesen, dass es sich um ein vererbbares Leiden handelt, das nicht an das Geschlecht gebunden ist, und die Prognose für die Nachkommen eines Betroffenen gestellt werden kann, dass in ca. jedem zweiten die Erkrankung auftreten wird [Preiser und Davenport 1918],[Borberg, 1951].

Bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde darauf aufmerksam gemacht, dass unter dieser Krankheitsbezeichnung diagnostizierte Patienten Tumoren entwickeln können, die sich morphologisch zwar sehr ähneln, die aber entweder im zentralen Nervensystem (ZNS) oder im peripheren Nervensystem auftreten können und ganz unterschiedliche Häufigkeiten des Auftretens zeigen. Damit wurde bereits früh die Vermutung geäußert, dass es sich hier um zwei Krankheiten handeln könnte, oder aber eine Krankheit mit zumindest zwei sehr differenzierten Phänotypen einhergeht. Aus diesen Beobachtungen folgten die Arbeitsbegriffe „zentrale“ und „periphere“ Neurofibromatose, die sich im klinischen Jargon bis in die Gegenwart gehalten haben. Mit „peripherer“ Neurofibromatose wurde bis zur genetischen Differenzierung der Subtypen in zwei nosologisch eindeutig zu trennende Erkrankungen die Neurofibromatose bezeichnet, die vorzüglich durch Hauttumoren auffällt. Dagegen wurde mit „zentraler“ Neurofibromatose die Erkrankung abgegrenzt, für die Tumoren des Kleinhirnbrückenwinkels (sog. „Akustikusneurinome“, eigentlich: Vestibularisschwannome) charakteristisch sind. Die Anwendung dieser orientierenden Klassifikation wurde unter der Vermittlung weiterer, v. a. molekulargenetischer Forschungsergebnisse ihres Diskriminationsvermögens beraubt: weder ist die mit Kleinhirnbrückenwinkel-Tumoren einhergehende, sog.

„zentrale“ Form auf das ZNS beschränkt noch lassen sich für das Verständnis der vermeintlich peripheren Form Erkrankungen und Fehlbildungen des zentralen Nervensystems als nicht-krankheitstypisch ausblenden. Dennoch werden diese Unterscheidungen weiterhin sinnvoll verwendet, allerdings angepasst an den gegenwärtigen Erkenntnisstand. In der Tat sind bei beiden Erkrankungen die Schwann-Zellen bzw. deren Vorläufer als die mutierten Tumorzellen identifiziert worden [Evans et al., 1997],[Kluwe et al., 1999]. Unter zentraler Neurofibromatose versteht man jetzt die Neurofibromatose Typ 2 und umgeht mit dieser numerischen Klassifikation die topographische Ausschließlichkeit der Krankheitsmanifestation im ZNS. Das Kennzeichen der NF2 sind Schwannome des N. vestibularis, aber auch Schwannome außerhalb des ZNS und andere neurogene Tumoren. Dagegen wird mit Neurofibromatose Typ 1 die weitaus häufiger auftretende, vor allem außerhalb des ZNS auffällige Erkrankung bezeichnet, die mit Neurofibromen, v. a. der Haut, einhergeht. Seit ca. 1995 wird aus diesen beiden Erkrankungen die Schwannomatose abgegrenzt [Evans et al., 1997]. Diese Erkrankung zeichnet sich v. a. durch multiple periphere Nervscheidentumoren aus, die morphologisch als Schwannome eingeordnet werden. Es wird gegenwärtig nur dann von einer Schwannomatose gesprochen, wenn ein Kleinhirnbrückenwinkeltumor des Patienten ausgeschlossen werden kann. Die rasanten Fortschritte der interaktiven klinisch-molekulargenetischen Forschung haben dazu geführt, dass eine weitere Erkrankung aus diesem phänotypischen Komplex differenziert werden kann, die zwar Hautmerkmale mit der NF1 teilt, jedoch ohne Neurofibrome auftritt. Diese Erkrankung wird derzeit nach dem Erstbeschreiber Legius-Syndrom genannt [Brems und Legius, 2013]. Aus der Analyse dieser in der Wissenschaftsgeschichte zwar aus einer diagnostischen Kategorie abgeleiteten, aber mit dem Fortschritt in der Zeit auseinander differenzierten Entitäten folgt, dass der heute als Dachbegriff fungierende Name „Neurofibromatosen“ eine Fehlbezeichnung ist. Lediglich die Neurofibromatose Typ 1 bildet die namengebenden Tumoren aus. Es wird angenommen, dass der Anteil der NF1 an den Neurofibromatosen bei über 90% liegt. Es ist zu erwarten, dass die Terminologie der Erkrankungen sich erneut an die Ergebnisse der Forschung anpassen wird.

Im Rahmen dieser Arbeit ist nur die NF1 Gegenstand der Untersuchung. Wesentliche Grundlage der eigenen Arbeit sind frühe Erkenntnisse zur Neurofibromatose von Recklinghausen, die auf die Schädelveränderungen aufmerksam gemacht haben [Übersicht bei Friedrich, 2010]. In der Tat ist die NF1 auch eine skelettale Erkrankung, und zwar sowohl hinsichtlich des gesamten Skeletts als auch für lokal begrenzte skelettale Manifestationen [Adrian, 1901],[Tänzer, 1966]. Speziell am Schädel wurden Beobachtungen veröffentlicht, dass es zu Verformungen der Sella turcica kommen kann [Avizonis, 1927],[Tänzer, 1966]. Die Annahme eines Hypophysentumors ließ sich nicht bestätigen, sodass es sich tatsächlich um ein pathogenetisch ungeklärtes Phänomen der Erkrankung handelt [Winkelbauer, 1927]. Als zweiter Befund der NF1, der im Rahmen der Fragestellungen dieser Arbeit von Bedeutung ist, ist die bei einigen Patienten auftretende weitflächige, aber auch infiltrativ-destruierende Tumormanifestation, die unter dem Begriff „plexiformes Neurofibrom“ (PNF) gefasst wird. „PNF“ ist ein aus der pathohistologischen, mikroskopischen Befundung abgeleiteter Begriff für die bestimmte Organisation eines Nervscheidentumors, der durch sein netzartiges Ausbreiten, das keine kapselartigen Grenzen zeigt, gekennzeichnet ist [Scheithauer et al., 1999]. Im Gesichtsbereich werden diese Tumoren den Ästen des N. trigeminus

zugeordnet. Die individuelle Ausprägung der Tumorausbreitung und die damit einhergehende Entstellung der Patienten variieren erheblich.

Auf seitlichen Fernröntgenbildern (FRS) bildet sich die Sella turcica deutlich ab. Sie ist ein wichtiger Orientierungspunkt für kephalometrische Analysen von Profilstörungen und Dysgnathien [Scheuer, 2008]. Obgleich für die Projektion einer dreidimensionalen Struktur auf eine Fläche geometrisch begründete Vorbehalte an der Präzision von quantitativen Messungen bestehen, ist die kephalometrische Analyse seit Jahrzehnten ein sehr wertvolles Instrument in der klinischen Betreuung von Patienten, aber auch in der Anthropometrie, die Untersuchungen mit präzise reproduzierbaren Ergebnissen erlaubt [Scheuer, 2008].

Gegenstand dieser Untersuchung ist die Vermessung der Sella turcica von seitlichen FRS, verbunden mit der Fragestellung, ob die hier erhobenen Parameter dieses Kerngebiets der skelettalen Schädelbasis sich in einem regelhaften, quantitativ abgrenzbaren Verhältnis zur fazialen Tumormanifestation der NF1 entwickeln.

## 1.2. Die Neurofibromatose Typ 1 und Schädelbasisveränderungen

*Neurofibromatose Typ 1.* Die Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ist eine autosomal dominant vererbte Krankheit [Ferner und Gutmann, 2013]. Namensgebend für die NF1 ist das Neurofibrom, welches ein Tumor der Nervscheidentzellen ist und bei Betroffenen in der Regel in großer Zahl vor allem auf der Haut auftritt. Diese Bezeichnung wurde ursprünglich durch von Recklinghausen vorgeschlagen, dem Pathologen, welcher als erster eine vollständige morphologische Beschreibung dieser Tumorart vorlegte und die Erkrankung als eigene Entität abgrenzte [von Recklinghausen, 1882]. Nach heutigem Verständnis ist die NF1 klassifiziert als eine Tumor-Suppressor-Gen-Erkrankung [Legius et al., 1993]. So können viele Fälle von NF1 durch einen Funktionsverlust des Tumor-Suppressor-Gens erklärt werden. Neurofibromin ist das Produkt des *NF1*-Gens und wirkt unterdrückend auf die Tumorentwicklung [Upadhyaya, 2010],[Anderson und Gutmann, 2015]. Neurofibromin hat allerdings noch andere, weitgehend unbekannt Funktionen. So wird es zum Beispiel in Neuralzellen während der Gehirnentwicklung exprimiert. In der Literatur wird darüber hinaus der Einfluss von modifizierenden Genen auf den Phänotyp der NF1 diskutiert [Shofty et al., 2015],[Pasmant et al., 2008],[Easton, 1993].

Die NF1 ist häufiger als viele andere seltene Erkrankungen, insbesondere verglichen mit der Gruppe der neurokutanen Leiden [Panteliades et al., 2016]. Etwa einer von 2500 bis 4000 lebend geborenen Neugeborenen ist von NF1 betroffen [Anonymus, 1988],[Huson, 1994]. Die Bezeichnung „Neurofibromatose“ aufgrund des auffälligen Tumorwachstums und die Prädisposition, andere gut- und bösartige Neoplasien zu entwickeln [Mulvihill, 1994],[Rad und Tee, 2016], könnte leicht dazu führen, diese Erkrankung in die Gruppe der Weichgewebstumoren einzuordnen. In der Tat wird die NF1 als typische Erbkrankheit in der Dermatologie erläutert. Die NF1 ist aber auch eine Knochenkrankung [Adrian, 1901]. Hierbei kann der Knochen sowohl *generell* betroffen sein, d.h. Patienten sind im Vergleich zur Kontrollgruppe oft kleiner [Alwan et al., 2007] und haben ein erhöhtes Risiko, im frühen Alter an Osteoporose zu erkranken [Kuorilehto et al, 2005], [Seitz et al., 2010], als auch *lokal* durch zum Beispiel

Pseudoarthrose der langen Röhrenknochen [Stevenson et al., 2013] und eine Keilbeindysplasie [Arrington et al., 2013] (Tabelle 1).

*Schädel.* Lokalisierte Deformierungen des kraniofazialen Skeletts bei der NF1 sind in der Mehrzahl der Fälle assoziiert mit dazugehörigen fazialen plexiformen Neurofibromen (PNF) [Cunha et al., 2015]. Faziale PNFs werden topografisch orientierend den fazialen sensiblen und sensorischen Innervationsfeldern des Nervus trigeminus (N. trigeminus) folgend kategorisiert [Jacquemin et al., 2003]. In der Tat kann mit Hilfe der modernen Bildgebung in einigen Fällen die tumoröse Auftreibung der Äste des N. trigeminus bis in die Schädelbasis hinein verfolgt werden (Friedrich, 2010). Diese Korrelation von skelettalen Dysplasien mit dem Nachweis eines bestimmten Tumortyps im Kontext der NF1 wurde ebenso für die Keilbeindysplasie bewiesen [Binet et al., 1969], welche ein wichtiges klinisches Kriterium für die Diagnose der NF1 darstellt (Tabelle 1). Jedoch wurde nicht bei allen chirurgisch behandelten Fällen von orbitaler Dysplasie auch ein zugehöriger Tumor im Keilbein oder seiner nächsten Umgebung gefunden [Arrington et al., 2013],[Binet et al., 1969]. Einige NF1-Patienten bedürfen der skelettalen Rekonstruktion der orbitotemporalen Region, um einen pulsierenden Exophthalmus zu reduzieren, welcher mit der Keilbeindysplasie assoziiert ist [Friedrich et al., 2003], und um Abhilfe zu schaffen bei starken ästhetischen Beeinträchtigungen infolge invasiven Wachstums von Neurofibromen im kraniofazialen Bereich [Fadda et al., 2007],[Friedrich et al., 2015].

*Sella turcica.* Die Sella turcica ist ein Messpunkt in der Analyse der lateralen Kephalmetrie sowohl im Rahmen kieferorthopädischer Behandlungen als auch in vielen Feldern der Anthropometrie [Segner und Hasund, 1991] (Abbildung 1). Die Sella turcica weist einige im seitlichen Fernröntgen sichtbare physiologische Variationen in Größe und Form auf [Tetradis und Kantor, 1999],[Andredaki et al., 2007]. Dennoch empfiehlt sich in jedem Fall der Planung kieferorthopädischer oder kraniofazialer Behandlungen die sorgfältige Analyse der Sella-Region auf angefertigten Kephalogrammen, um Deviationen vom normalen röntgenologischen Erscheinungsbild zu erkennen, welche auf eine lokale oder generelle Pathologie hindeuten können [Alkofide, 2001],[Dostálova et al., 2003],[Moffitt, 2011].

Sellaverformungen sind bekannte Befunde auf lateralen Röntgenaufnahmen bei NF1-Patienten [Avizonis, 1927],[Davidson, 1966]. Anfangs führten diese im Röntgenbild entdeckten Verformungen zu vermehrt vorgenommenen neurochirurgischen Operationen, die allesamt keine zugrundeliegenden Pathologien aufdecken konnten [Winkelbauer, 1927]. Die Pathogenese der Verformungen der Sella turcica bei der NF1 ist unbekannt und die wissenschaftliche Literatur geht auf die Pathogenese dieses Knochen-Befundes kaum ein, wobei die früheren Diskussionen um den (dysplastischen) hypophysären Ursprung der skelettalen Verformung in der modernen Analyse keine Rolle spielen [DiMario et al., 1993]. Auf der anderen Seite ist die Beurteilung der Hypophysen-Funktion ein wichtiges diagnostisches Mittel, um Erkrankungen aufzudecken [Cnossen et al., 1997]. Die Beschreibung der Morphologie der Sella turcica auf Fernröntgenseitenbildern korreliert nur ungenügend mit hypothalamisch-hypophysären Fehlfunktionen und ist deshalb im Vergleich zu modernen diagnostischen

Bildgebungen kein vorrangiges diagnostisches Hilfsmittel, um eine Erkrankung dieser Region zu bestimmen [Tekiner et al., 2015].

Infolge der Einordnung der nativen Röntgendiagnostik unter die Schichtbildgebung hat sich der Fokus wissenschaftlicher röntgenologischer Beschreibungen der Morphologie der Sella turcica anhand von seitlichen Röntgenbildern verschoben vom Beurteilen lokalisierter endokrinologischer Fehlfunktionen und anderer Pathologien hin zum Charakterisieren lokalisierter ossärer Veränderungen im Kontext von Syndromen [Tekiner et al., 2015],[Kjaer, 2015]. Tatsächlich erlaubt die Einbindung eines breiten Querschnitts bildgebender Techniken eine detaillierte Visualisierung von Weich- und Hartgewebe und zeigt so, dass in der Regel keine isolierte primäre Tumorpathologie der Hypophyse mit der Vergrößerung der Sella turcica bei NF1-Patienten einhergeht [Kalifa et al., 1981]. Dennoch werden bei der NF1 vereinzelt endokrinologische Erkrankungen festgestellt [Kalifa et al., 1981]. Diese Erkrankungen werden oft bei Patienten mit Gliomen des Nervus opticus (Optikusgliome, OPG) diagnostiziert [Bizzarri und Bottaro, 2015] und erklären sich durch deren typisches Tumorstadiumsmuster und den dadurch erhöhten lokalen Druck der OPG auf die hypothalamisch-hypophysäre Achse [Warrington et al., 2007],[Avery et al., 2016]. OPGs mit intrasellärer Ausdehnung sind extrem selten [Tekkök et al., 1994]. Gleiches gilt für primäre intraselläre pilozytische Astrozytome [Prashant Prasad et al., 2014]. Für das Vorliegen kranialer Abnormalitäten bei der NF1, beispielsweise der Schädelbasis, werden genetische Ursachen angenommen. So wurde eine Reduktion der anterior-posterioren Dimension der Schädelbasis bei der NF1 erklärt durch eine hypothetische Haploinsuffizienz des Knochens dieser Region [Cung et al., 2015]. Anhand dieser Forschungsergebnisse wird gefolgert, dass 1. Unterschiede der Sella-Fläche von NF1-Patienten und gesunden Individuen bestehen können, 2. diese Unterschiede möglicherweise einhergehen mit weiteren Schädelveränderungen, die auf seitlichen Röntgenbildern mit Hilfe kephalometrischer Analysen erfassbar sind und 3. PNFs der Gesichtsregion, insbesondere solche aus dem N. trigeminus, einen Einfluss auf das topografisch zugehörige Skelett ausüben können. Aus diesen Überlegungen folgt die Ausgangshypothese der eigenen Untersuchung, dass ein PNF des N. trigeminus Einfluss auf die Gestalt der Sella turcica haben könnte. Hintergrund dieser Hypothese sind die Kenntnisse über den Zeitpunkt der Tumorentwicklung. PNF gelten als konnatal manifeste Tumoren. Der Ursprung des Nervus trigeminus an der Schädelbasis liegt nahe der Sella turcica. Daher könnte der Tumor in seinen frühen Stadien Einfluss auf die Entwicklung und Größe der Sella turcica haben. Dieser Einfluss auf die Sella turcica könnte auf lateralen Kephalogrammen messbar sein. Aus diesem Grund bemüht sich diese Studie, die Größe der Sella turcica von NF1-Patienten anhand von Fernröntgenseitenbildern zu analysieren und in Zusammenhang mit der klassifizierten fazialen Tumorausprägung zu bestimmen.

Tabelle 1. Diagnostische Kriterien für die NF1 [Ferner und Gutmann, 2013]. Mindestens zwei der Kriterien müssen für die klinische Diagnose im Einzelfall vorliegen, um die Diagnose NF1 zu stellen.

	Befunde
1	Sechs oder mehr Café-au-lait Flecken (über 5 mm im Durchmesser vor der Pubertät, über 15 mm in späteren Lebensphasen)
2	Axilläre oder inguinale Sprengelung („Freckling“, das sind kleine punktförmige Hyperpigmentationen der Haut, die in Regionen auftreten, die gewöhnlich nicht dem Sonnenlicht ausgesetzt sind)
3	Zwei oder mehr Neurofibrome oder ein plexiformes Neurofibrom
4	Zwei oder mehr Lisch-Knötchen (Irishamartome)
5	Spezielle Knochenläsionen (Pseudarthrose der langen Röhrenknochen, Keilbeindysplasie)
6	Verwandter ersten Grades, der von NF1 betroffen ist.

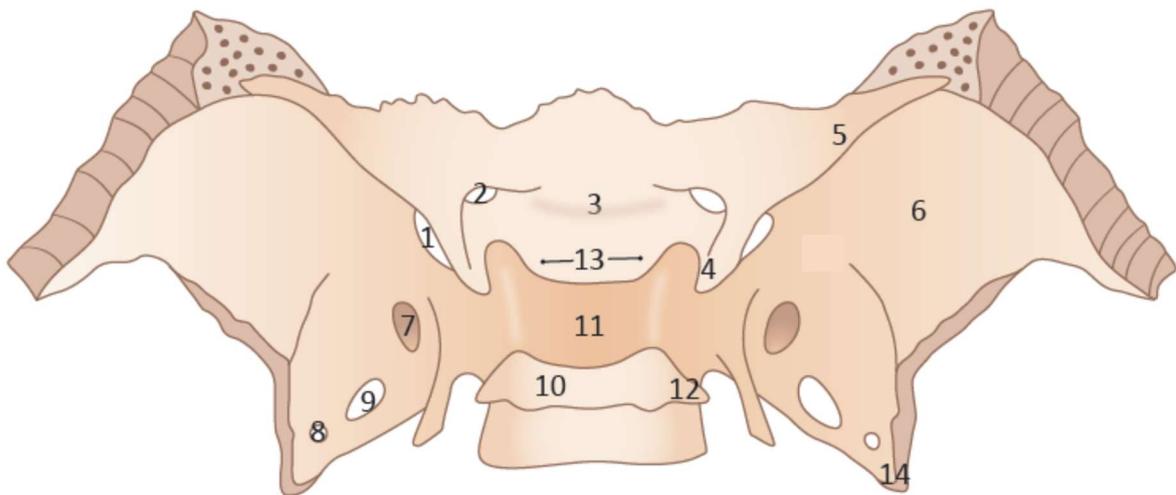


Abbildung 1. Vereinfachte schematische Darstellung des Keilbeins, Ansicht von dorsal und leicht oben. Relevante Strukturen sind durch Nummern bezeichnet. Die Abbildung zeigt die nahen topografischen Beziehungen der Foramina des N. trigeminus zur Sella turcica. Die Äste des N. trigeminus passieren die Fissura orbitalis superior ((1), N. ophthalmicus), Foramen rotundum ((7), N. maxillaris), Foramen ovale ((9), N. mandibularis) und Foramen spinosum ((8), Ramus meningeus des N. mandibularis). Tuberculum sellae (13) und Dorsum sellae (10) bilden die vertikalen Grenzen der Sella auf seitlichen Röntgenbildern und sind wesentliche Orientierungsmarken des Fernröntgenseitenbildes (1 = Fissura orbitalis superior, 2 = Canalis opticus, 3 = Sulcus chiasmaticus, 4 = vorderer Clinoidfortsatz, 5 = kleiner Keilbeinflügel, 6 = großer Keilbeinflügel, 7 = Foramen rotundum, 8 = Foramen spinosum, 9 = Foramen ovale, 10 = Dorsum sellae, 11 = Sella turcica, 12 = hinterer Clinoidfortsatz, 13 = Tuberculum sellae, 14 = Spina sphenoidalis).

## 2. Material und Methode

### 2.1. Patienten- und Kontrollgruppen

Laterale Fernröntgenaufnahmen von 194 Individuen wurden in dieser Studie untersucht (Tabellen 2 und 3).

Die Röntgenaufnahmen wurden in einem Zeitraum von insgesamt 21 Jahren (1989-2009) in der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des UKE aufgenommen. Die rechtfertigende Indikation für das Röntgen bestand darin, die Patienten hinsichtlich relevanter skelettaler Fehlbildungen des Schädels im Zusammenhang mit einer möglichen Erkrankung zu untersuchen. Alle Patienten hatten zuvor ihr Einverständnis für die wissenschaftliche Auswertung der erhobenen Daten gegeben. Alle Röntgenbilder lagen in anonymisiertem Zustand vor, sodass der Untersuchenden zur Zeit der Messungen lediglich Alter und Geschlecht der Individuen bekannt waren.

Tabelle 2. Zusammensetzung der Untersuchungsgruppen.

	PNF	DKNF	Kontrollgruppe	Gesamt
Weiblich	36	53	12	101
Männlich	37	39	17	93
Gesamt	73	92	29	194

*Patientengruppe.* In dieser Studie wurden Fernröntgenseitenbilder von 165 Patienten mit vorliegender NF1-Diagnose [Ferner und Gutmann, 2013] ausgewertet (Alter: 4 bis 78 Jahre; weiblich: 89, männlich; 77). Die Patientengruppe wurde nach für die NF1 spezifischen Ausprägungen des fazialen Phänotyps untergliedert. Manche Patienten wiesen kleine kutane Neurofibrome über den ganzen Körper verteilt auf, in den meisten Fällen war auch das Gesicht betroffen, zeigten jedoch kein faziales plexiformes Neurofibrom (PNF). Patienten dieses Phänotyps werden fortan als die Gruppe der disseminierten kutanen Neurofibrom-Patienten bezeichnet (DKNF). Hierbei spielt es keine Rolle, ob die Patienten zusätzlich von PNFs außerhalb der Kopf-Hals-Region betroffen sind. Die zweite Gruppe wird charakterisiert durch das Vorliegen eines oder mehrerer fazialer PNFs (PNF-Gruppe). Die meisten dieser Tumoren wurden histologisch definiert im Rahmen von plastischen Operationen im Gesichtsbereich mit dem Ziel der Tumormassenreduktion und der Wiederherstellung der fazialen Funktionen (REF). Im Gesichtsbereich werden diese Tumoren als invasive diffuse PNFs diagnostiziert. Die Patienten der PNF-Gruppe wurden im weiteren Vorgehen anhand der Betroffenheit bestimmter fazialer Strukturen charakterisiert (Tabelle 4). Als Ursache der Neurofibrome werden die peripheren Nervenscheidenzellen angenommen [Ferner und Gutmann, 2013]. Aus diesem Grund geht die Topographie der individuellen Ausprägung der fazialen PNFs und damit das Erscheinungsbild des Patienten grob mit den Dermatomen des N. trigeminus einher [Cunha et al., 2015],[Friedrich et al., 2003]. Die Größe der fazialen PNFs und auch die Ausdehnung der Läsionen innerhalb eines definierten Astes des N. trigeminus ist dennoch variabel, das heißt, dass der betroffene

Ast nicht zwangsläufig komplett tumorös sein muss. Außerdem zeigen PNFs bisweilen unvorhersehbare Größenzunahmen, sowohl des Tumors als solchem als auch seines Eindringens in umliegende Strukturen. Deshalb kann die Unterteilung der PNF-Untergruppen anhand der Äste-Betroffenheit Überlappungen aufweisen zwischen den betroffenen Ästen und auch mit Bereichen, die nicht in das Einzugsgebiet der drei Trigemina-Äste fallen. Die am stärksten betroffenen Patienten zeigen an allen drei Trigemina-Ästen PNFs, sodass ihr Gesicht wie von einem einzigen hemifazialen PNF betroffen scheint [Greig et al., 2009]. Als Konsequenz dieser phänotypischen Variationen bestehen die Untergruppen der PNF-Patienten sowohl aus Patienten mit PNFs, die nur an einem einzelnen Ast des N. trigeminus diesen Tumor entwickelt haben, als auch aus Patienten, die im Fall von dermatom-übergreifenden Tumoren als solche definiert werden, an mehreren Ästen von PNFs betroffen zu sein. Diese klinische Unterscheidung wurde unter Analyse der erweiterten Bildgebung (MRT, CT), aber auch der Operationsberichte weichteilchirurgisch versorgter Patienten getroffen und hat zunächst zu der Bildung von sechs Untergruppen geführt. Nachdem diese Gruppen hinsichtlich ihrer Werte untersucht worden waren, wurde ersichtlich, dass eine weitere Zusammenfassung der PNF-Patienten in vier Hauptgruppen sinnvoll war, um Unterschiede und Gemeinsamkeiten der Sella-Messwerte hinsichtlich ihrer Phänotypen adäquat zu beschreiben (Tabelle 5). Zusätzlich zu der topografisch-anatomischen Einteilung nach den Ästen des N. trigeminus wurde eine weitere Analyse durchgeführt, um die gemessenen Sella-Werte nach dem fazialen Level der PNF zu untersuchen, d. h. hier wurde nur nach Ober-/Mittelgesicht bzw. Untergesicht unterschieden (Tabelle 4).

Tabelle 3. Altersverteilung der Untersuchungsgruppen (Jahre).

	N	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standard- Abweichung
<b>Kontrollgruppe</b>					
Weiblich	12	23,4	15,6	34,1	5,1
Männlich	17	25,8	15,5	34,6	3,9
Gesamt	29	24,8	15,5	24,8	4,5
<b>DKNF-Gruppe</b>					
Weiblich	53	37,3	8,0	63,4	12,8
Männlich	39	29,4	5,0	66,0	18,1
Gesamt	92	33,7	5,0	66,0	15,6
<b>PNF-Gruppe</b>					
Weiblich	36	27,5	6,9	54,5	14,6
Männlich	37	25,9	4,2	78,3	18,7
Gesamt	73	26,7	4,2	78,3	16,7

Tabelle 4. Unterteilung der PNF-Gruppe unter Berücksichtigung des tumorös veränderten Astes/der tumorös veränderten Äste des N. trigeminus.

	1. Ast	2. Ast	3. Ast	1. und 2. Ast	2. und 3. Ast	Alle Äste	Gesamt
Weiblich	1	8	7	10	5	5	36
Männlich	3	4	4	13	3	10	37
Gesamt	4	12	11	23	8	15	73
Kombinationen der PNF-Gruppen:							
	1. Ast	2. Ast	1. und 2. Ast oder alle N.-trigeminus-Äste	3. Ast oder 2. und 3. Ast	Gesamt		
Weiblich	1	8	15	12	36		
Männlich	3	4	23	7	37		
Gesamt	4	12	38	19	73		
Kombinationen der PNF-Gruppen unter Berücksichtigung der verikalen Dimension (Level):							
	Obere Gesichtsregion		Untere Gesichtsregion		Gesamt		
Weiblich	16		5		21		
Männlich	15		4		19		
Gesamt	31		9		40		

*Kontrollgruppe.* Die Referenzgruppe bestand aus 29 Individuen (davon 17 männlich (58,62%), 12 weiblich (41,38%)). Das Alter der Teilnehmer erstreckte sich von 16 bis 35 Jahren (Durchschnitt: 25,7 Jahre). Es lagen von den Individuen dieser Kontrollgruppe, welche die Röntgenaufnahmen freiwillig für eine zuvor durchgeführte Studie bereitgestellt hatte, gut definierte laterale Kephhalogramme vor [Ibe, 1993],[Ibe, 1995]. Alle Teilnehmer hatten eine Idealokklusion, ohne jemals kieferorthopädisch oder im Rahmen etwaiger Traumata oder kraniofazialer Fehlbildungen behandelt worden zu sein. Die Archiv-Gruppe wurde von uns ausgesucht, da mit ihrer Hilfe die Größe der Sella turcica in Individuen ohne jegliche Abweichung von idealen Okklusionsparametern definiert werden konnte. Es haben nämlich kürzlich erschienene Studien einen Zusammenhang zwischen der Morphologie der Sella turcica und Dysproportionen der Kiefer herausgestellt [Alkofide, 2007]. Die Grundprinzipien der kephalometrischen Analyse der vorliegenden Studie werden an anderer Stelle genau erläutert [Hasund, 1974]. Der zweite Grund für die Entscheidung, Archivbilder von Individuen mit unbehandelter Idealokklusion als Referenzgruppe heranzuziehen, bestand in der Tatsache, dass für die Etablierung einer neuen Kontrollgruppe die in Frage kommenden Individuen ohne rechtfertigende Indikation hätten geröntgt werden müssen, was aus ethischen Gründen nicht zulässig ist.

## 2.2. Kephalometrische Untersuchungen der Sella turcica

*Datenerhebung und Messungen.* Das kephalometrische Vorgehen blieb während der Rekrutierungszeit unverändert und wird an anderer Stelle beschrieben [Scheuer et al., 2001],[Scheuer, 2008]. Standardisierte angefertigte Röntgenaufnahmen wurden hergestellt, aufbewahrt und - wie bereits beschrieben – weiterverarbeitet [Scheuer, 2008],[Friedrich et al., 2013]. Alle Röntgenaufnahmen zeigten die zu untersuchende Region. Die Röntgenaufnahmen wurden auf Filmen archiviert. Um sie elektronisch vermessen zu können, wurden die Aufnahmen gescannt und digitalisiert [Friedrich et al., 2013]. Eine transparente, 5 x 5 cm<sup>2</sup> große, mit einer Millimeterskala versehene Folie wurde vor dem Scan auf dem Röntgenbild befestigt. Die Röntgenbilder wurden mit Agfa Duoscan® T1200 gescannt, es wurde die Software Agfa Fotolook® 3.60.00 (Agfa-Gaevert, Mortsel, Belgium) verwendet. Die Parameter der Software wurden eingestellt auf die Registrierung transmittierten Lichts und auf eine Auflösung von 300 dpi. Anonymisierte persönliche Daten wurden in Ortho Express® (Computerforum, Elmshorn, Deutschland) registriert. Die digitalisierten Röntgenaufnahmen wurden mit der Dental Vision® Software (Computerforum, Elmshorn, Deutschland) gescannt und verarbeitet. Dental Vision® realisiert die Verarbeitung und Analyse der Röntgenaufnahmen mithilfe verschiedener Quellen [Friedrich et al., 2013]. Die Software wurde an die Anforderungen dieser Studie angepasst und ermöglichte das Festlegen definierter Mess-Punkte der Sella turcica (Abbildung 2). Die Messpunkte wurden entlang der die Sella umrandenden knöchernen Begrenzung festgelegt. Die individuell zugeordneten und digitalisierten Daten wurden in einer Datenbank zusammengeführt, die über eine grafische Benutzeroberfläche gesteuert wird. Die Bilder wurden von zwei der Studienautoren beurteilt, welche über jeweils 25 und 30 Jahre Erfahrung in der Analyse von Röntgenbildern verfügen. War ein Referenzpunkt nicht eindeutig zu setzen, wurde von beiden Autoren eine gemeinsame Entscheidung getroffen.

*Messpunkte.* Bei der Wahl der Messpunkte wurde auf die universelle Anwendbarkeit selbiger auf die verschiedensten Sella-Formen geachtet. Im Fall einer Doppelkontur auf dem Sella-Boden wurde die jeweils weiter kraniale Begrenzungslinie zum Messen herangezogen. Beim Setzen der Messpunkte für den Sella-Eingang (Sea, Sep) wurde die jeweils am weitesten kraniale und posteriore/anteriore knöcherne Struktur gewählt, um den Eingang möglichst akkurat bestimmen zu können. Die Software erlaubte aus den gesetzten Messpunkten das Berechnen von fünf Werten: Sella-Eingang, Sella-Weite, Sella-Tiefe, Sella-Diagonale und Sella-Gesamtfläche (Tabelle 5). Die Berechnung der Sella-Gesamtfläche basierte auf der Addition von fünf Dreiecken, welche durch die Messpunkte gebildet wurden. Messpunkte und geometrische Basis der Sella-Größen-Berechnung sind in Tabelle 2 illustriert. Die Evaluation der gescannten Röntgenaufnahmen sowie alle Mess-Vorgänge wurden auf einem 24-Zoll-Monitor in einem verdunkelten Raum durchgeführt.

Vor Beginn der Studie wurde der Untersuchung vom lokalen Prüfungsausschuss des Universitätsklinikums bestätigt, die wissenschaftlichen Kriterien für die Voraussetzung einer Vorbereitung einer Dissertation im Fach Zahnmedizin zu erfüllen (J.B.).

*Statistik.* Wir haben arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Der ungepaarte T-Test wurde genutzt, um unabhängige Stichproben zu vergleichen. Der gepaarte T-Test wurde genutzt, um Unterschiede zwischen abhängigen Messwerten zu berechnen. Univariate Varianzanalysen (ANOVA) und Kovarianzanalysen (ANCOVA) wurden durchgeführt, um den Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Messwerte auszuwerten. Das Signifikanzlevel für in dieser Studie gemessene Unterschiede wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

*Qualitätskontrolle der kephalometrischen Messungen.* Eine zweite Messung der Sella turcica wurde an 30 zufällig ausgesuchten Röntgenaufnahmen drei Monate nach den ersten Messungen durchgeführt. Unterschiede in den gemessenen Werten wurden registriert und Messfehler berechnet nach Dahlberg [Dahlberg, 1940] und Houston [Houston, 1983]. Die Standardabweichung betrug 0,408818 (Houston) und 0,437226 (Dahlberg). Der Reliabilitätskoeffizient der Messungen zu beiden Zeitpunkten betrug jeweils 0.993748 und 0.994300 (Houston).

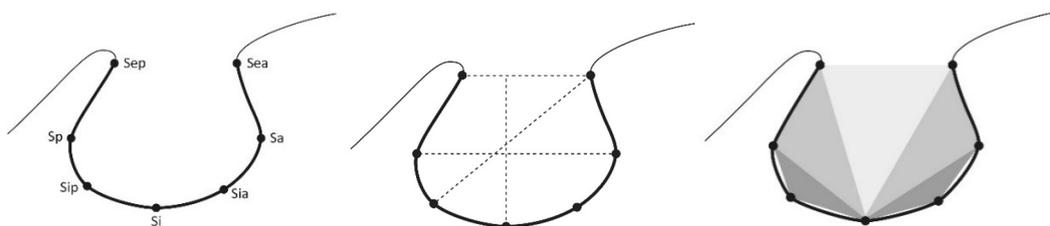


Abbildung 2. Schematische Darstellung der Projektion der Sella turcica im Fernröntgenseitenbild mit Angabe der Messpunkte (linkes Bild), Messstrecken (mittleres Bild) und Illustration der Dreiecksbildungen zur Vermessung der Fläche (rechtes Bild). Die Definition der Messpunkte liefert Tabelle 5.

Tabelle 5. Definition der Messpunkte der Sella turcica auf Fernröntgenseitenbildern.

Abkürzung	Definition
Sea	Am weitesten posteriorer Punkt des Tuberculum sellae
Sep	Am weitesten anteriorer Punkt des Dorsum sellae
Sa	Am weitesten anteriorer Punkt der Sella
Sp	Am weitesten posteriorer Punkt der Sella
Sia	Punkt zwischen Sa und Si
Sip	Punkt zwischen Sp and Si
Si	Am weitesten inferiorer Punkt der Sella

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Darstellung der Ergebnisse: Abhängigkeit der Messwerte vom fazialen Tumortyp

*Alle Individuen.* Die erste Analyse untersuchte die Mittelwerte aller Sella-Parameter unabhängig von Geschlecht und Alter (N = 194). Diese Vergleiche zeigten statistisch hochsignifikante Unterschiede in beinahe allen Messwerten zwischen einer der PNF-Untergruppen und allen anderen PNF-Untergruppen sowie der DKNF- und der Kontrollgruppe (ausgenommen für die Sella-Diagonale). Diese Gruppe besteht aus allen Patienten, die am ersten und zweiten oder allen drei Ästen des N. trigeminus von einem PNF betroffen sind. Interessanterweise unterschieden sich die untersuchten Werte dieser Gruppe sogar statistisch signifikant von der Patientengruppe, die an nur einem Ast von einem PNF betroffen sind (am ersten oder zweiten). Die gemessenen Werte dieser ungewöhnlichen Untergruppe sind größer als die der anderen Gruppen. Darüber hinaus zeigten sich keine Unterschiede zwischen der DKNF-Gruppe, den beiden übrigen PNF-Untergruppen und der Kontrollgruppe. Tatsächlich wiesen die DKNF- und die Kontrollgruppe keine statistisch signifikant unterschiedlichen Mittelwerte in den untersuchten Parametern auf, weder verglichen miteinander noch mit den beiden anderen PNF-Untergruppen. Eine Doppelkontur des Sella-Bodens trat in zehn Fällen, vornehmlich bei PNF-Patienten, auf. Die Ergebnisse sind den Tabellen 6A – 6J, sowie den Abbildungen 3 und 4 zu entnehmen.

*Individuen über 18 Jahren.* Die zweite Analyse untersuchte die gleichen Parameter, beschränkte sich aber auf Individuen, die 18 Jahre oder älter waren (N = 148). Diese Berechnung berücksichtigt die Tatsache, dass die Auswertungen lateraler kranialer Röntgenaufnahmen bewiesen haben, dass die Sella turcica im Kindes- und Jugendalter weiter wächst. Zusätzlich wird die Altersverteilung in der Kontrollgruppe berücksichtigt. Die Analyse beschränkte sich auf die drei Hauptgruppen (PNF, DKNF, Kontrollgruppe). Alle Messwerte der PNF-Gruppe unterschieden sich statistisch signifikant von beiden anderen Gruppen. Darüber hinaus zeigte die Auswertung, dass für keinen der gemessenen Parameter statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Kontroll- und der DKNF-Gruppe bestehen. Dies erlaubte es, die DKNF- und die Kontrollgruppe zu einer Gruppe zusammenzufassen. Letztere wurde für den nächsten Schritt der Berechnungen herangezogen, deren Ergebnisse in den Tabellen 7A – 7E zu sehen sind.

Nach dieser eindrucksvollen Demonstration der Abhängigkeit der Sella-Dysplasie von der Topographie der fazialen PNFs wurde eine weitere Analyse mit denjenigen Individuen durchgeführt, welche 18 Jahre oder älter waren. Patienten mit einem PNF des ersten, des zweiten, der ersten beiden oder aller drei Trigemini-Äste wurden zusammengefasst in der Gruppe „obere Gesichtsregion“. Die zweite Gruppe bestand aus jenen Patienten, die am dritten oder am zweiten und dritten Trigemini-Ast von einem PNF betroffen waren. Sie erhielt den Namen „untere Gesichtsregion“. Vergleiche der Sella-Parameter zeigten, dass sich die Messwerte in der Gruppe obere Gesichtsregion statistisch signifikant von allen anderen Gruppen unterschieden: Die Sella turcica ist in dieser Gruppe viel größer. Dahingegen unterschied sich die Gruppe der unteren Gesichtsregion

nicht von der Kontroll- oder der DKNF-Gruppe. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 8A und 8B dargestellt.

*Berechnung der Wechselwirkungen.* Diese Analyse konzentrierte sich auf die Frage, ob Alter und Geschlecht einen Einfluss auf die logarithmierten Messwerte in den unterschiedlichen Hauptgruppen hatten. Die Altersgrenze wurde bei 18 Jahren festgelegt (Tabelle 9A). Die Analyse offenbarte keine statistisch signifikanten Unterschiede, was die unterschiedlichen Wechselwirkungen in den Hauptgruppen angeht. So hatte das Alter den gleichen Effekt auf alle Gruppen. Es hatte einzig einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Sella-Größe bei Individuen, die jünger als 18 Jahre alt waren (Untersuchung der gesamten Gruppe). Die Sella-Größe von unter 18 jährigen Individuen unterschied sich weiterhin für beide Geschlechter. Alter und Geschlecht hatten jedoch keinen Effekt auf die Fläche der Sella bei PNF-Patienten. Um die Ergebnisse zu illustrieren, kann man für die Darstellung fiktiver Fälle von NF1 mit fazialem PNF sagen, dass die Sellae turcicae eines sechsjährigen Jungen und einer 77 jährigen Dame, die beide auf gleiche Weise von PNFs am gleichen Trigemini-Ast betroffen sind, auf gleiche Art deformiert sind. Die Ergebnisse sind den Tabellen 9A – 9C zu entnehmen.

Die Berechnungen haben Folgendes ergeben:

- a) Gleicher Einfluss des Alters auf die Fläche in allen drei Hauptgruppen.
- b) Gleicher Einfluss des Alters auf die Fläche in beiden Geschlechtern.
- c) Gleicher Einfluss des Geschlechts auf die Fläche in allen drei Hauptgruppen.
- d) Der Einfluss des Alters variiert in den zwei Altersgruppen (älter oder jünger als 18).
- e) Schlussendlich haben nur die Faktoren „Alter“, „Hauptgruppe“ und „Altersgruppe > 18 Jahre“ einen statistisch signifikant Einfluss auf die Größe der Sella (Tabelle 9B):

Die Signifikanz des Faktors „Unter\_Über\_18\* Alter“ zeigt, dass der Einfluss des Alters auf die Fläche nicht über beide Altersgruppen gleich ist. So hängt der Einfluss des Alters auf die Fläche davon ab, ob das untersuchte Individuum unter oder über 18 Jahre alt ist. Der Einfluss des Alters auf die Fläche ist signifikant in Individuen, die unter 18 Jahre alt sind. Die Größenzunahme der Sella turcica in dieser Altersgruppe beträgt 3,5% pro Jahr (Regressionskoeffizient 0,015). Paarweise Vergleiche der diagnostischen Gruppen führen zu dem Ergebnis, dass statistisch signifikante Unterschiede in den Werten der Flächenmessungen zwischen der PNF-Gruppe und beiden anderen Gruppen vorliegen. Die Fläche der Sella turcica bei DKNF-Patienten unterscheidet sich nicht signifikant von der der Kontrollgruppe (Tabelle 9C). Unterschiede in den Mittelwerten zeigen:

- a) Die Fläche der PNF-Gruppe ist 29,72% größer als die der Kontrollgruppe.
- b) Die Fläche der PNF-Gruppe ist 30,92% größer als die der DKNF-Gruppe.

Details der lateralen Röntgenaufnahmen der NF1-Patienten und der Kontrollgruppe über die Morphologie der Sella turcica sind in den Abbildungen 3 – 6 zu finden.

### 3.2. Tabellarischer Nachweis der Untersuchungsergebnisse

Erläuterungen zu den nachstehend aufgeführten Ergebnis-Tabellen (Tabelle 6A – 6J): Mittelwerte und paarweise Vergleiche der Messwerte sind dargestellt für jeden einzelnen Messwert dieser Untersuchung (6A & 6B = Sella-Eingang, 6C & 6D = Sella-Weite, 6E & 6F = Sella-Tiefe, 6G & 6H = Sella-Diagonale, 6I & 6J = Sella-Fläche). Die Bezeichnung “1.+ 2. oder alle Äste” bezieht sich auf jene Gruppe von Patienten mit fazialen plexiformen Neurofibromen, die von diesem Tumor auf einer Seite im ersten und zweiten oder in allen drei Ästen des N. trigeminus betroffen gewesen sind. Die Bezeichnung “3. oder 2. + 3. Ast/Äste” bezieht sich auf jene Gruppe von Patienten mit fazialen plexiformen Neurofibromen, die von diesem Tumor auf einer Seite im dritten oder zweiten und dritten Ast des N. trigeminus betroffen gewesen sind. Die Bezeichnung „DKNF” bezieht sich auf die Gruppe von NF1-Patienten ohne faziales plexiformes Neurofibrom. Die Bezeichnung Kontrollgruppe bezieht sich auf die charakterisierte Gruppe der gesunden Probanden dieser Untersuchung. (Sig. = Signifikanz; SD = Standardabweichung; MW = Mittelwert; N = Anzahl der Untersuchungen zu dem jeweiligen Messwert; Grad der Signifikanz nach dem p-Wert: \* = signifikant; \*\* = sehr signifikant; \*\*\* = hoch signifikant).

Tabelle 6A. Weite des Sella-Eingangs (Sea – Sep).

Gruppe	Geschlecht	MW	SD	N
1. + 2. oder alle Äste	Weiblich	11,7880	2,44038	15
	Männlich	13,2357	5,40964	23
	Gesamt	12,6642	4,49088	38
1. oder 2. Ast	Weiblich	9,7000	2,03182	9
	Männlich	9,6314	1,61675	7
	Gesamt	9,6700	1,80237	16
3. oder 2. + 3. Ast/Äste	Weiblich	9,7142	1,81031	12
	Männlich	10,7543	3,20997	7
	Gesamt	10,0974	2,38812	19
DKNF	Weiblich	9,8498	1,66787	53
	Männlich	9,6677	2,50618	39
	Gesamt	9,7448	2,06069	93
Kontrolle	Weiblich	9,6917	2,00293	12
	Männlich	8,5118	1,62630	17
	Gesamt	9,0000	1,85395	29
Gesamt	Weiblich	10,0894	1,98118	101
	Männlich	10,3835	3,71581	94
	Gesamt	10,2312	2,94345	194

Tabelle 6B. Paarweiser Vergleich: Weite des Sella-Eingangs (Sea – Sep).

Gruppe (I)	Vergleich der Gruppen (J)	Mittelwert-Differenz (I-J)	Standard-Fehler	P	Signifikanz
1.+2 oder alle Äste	1. oder 2. Ast	2,705*	0,800	0,001	***
	3. oder 2+3. Ast/Äste	2,278*	0,758	0,003	**
	DKNF	3,043*	0,518	< 0,001	***
	Kontrolle	3,468*	0,659	< 0,001	***
1. oder 2. Ast	1.+2. oder alle Äste	-2,705*	0,800	0,001	***
	3. oder 2+3. Ast/Äste	-0,427	0,902	0,636	
	DKNF	0,338	0,734	0,645	
	Kontrolle	0,763	0,830	0,359	
3. oder 2. + 3. Ast/Äste	1+2. oder alle Äste	-2,278*	0,758	0,003	**
	1. oder 2. Ast	0,427	0,902	0,636	
	DKNF	0,766	0,684	0,265	
	Kontrolle	1,191	0,789	0,133	
DKNF	1+2. oder alle Äste	-3,043*	0,518	< 0,001	***
	1. oder 2. Ast	-0,338	0,734	0,645	
	3. oder 2+3. Ast/Äste	-0,766	0,684	0,265	
	Kontrolle	0,425	0,580	0,464	
Kontrolle	1+2. oder alle Äste	-3,468*	0,659	< 0,001	***
	1. oder 2. Ast	-0,763	0,830	0,359	
	3. oder 2+3. Ast/Äste	-1,191	0,789	0,133	
	DKNF	-0,425	0,580	0,464	

Tabelle 6C. Weite der Sella (Sa – Sp).

Gruppe	Geschlecht	MW	SD	N
1.+2. oder alle Äste	Weiblich	13,1740	2,32745	15
	Männlich	15,4604	6,32674	23
	Gesamt	14,5579	5,20890	38
1. oder 2. Ast	Weiblich	10,8056	2,16093	9
	Männlich	10,2629	0,62230	7
	Gesamt	10,5681	1,65006	16
3. oder 2.+3. Ast/Äste	Weiblich	11,5175	1,87626	12
	Männlich	11,6271	3,08960	7
	Gesamt	11,5579	2,31001	19
DKNF	Weiblich	11,6177	1,53824	53
	Männlich	11,2292	1,82893	39
	Gesamt	11,4530	1,66918	92
Kontrolle	Weiblich	12,0083	2,03803	12
	Männlich	11,3235	1,53359	17
	Gesamt	11,6069	1,75884	29
Gesamt	Weiblich	11,8110	1,90025	101
	Männlich	12,2228	3,92692	94
	Gesamt	12,0095	3,04898	194

Tabelle 6D. Paarweiser Vergleich: Weite der Sella (Sa – Sp).

Gruppe (I)	Vergleichsgruppe (J)	Mittelwert-Unterschied (I-J)	Standard-Fehler	P	Sig.
1.+2. oder alle Äste	1. oder 2. Ast	3,742*	0,835	< 0,001	***
	3. oder 2.+3. Ast/Äste	2,750*	0,791	0,001	***
	DKNF	3,222*	0,540	< 0,001	***
	Kontrolle	2,786*	0,687	< 0,001	***
1. oder 2. Ast	1.+2. oder alle Äste	-3,742*	0,835	< 0,001	***
	3. oder 2.+ 3. Ast/Äste	-0,992	0,941	0,293	
	DKNF	-0,520	0,765	0,497	
	Kontrolle	-0,956	0,865	0,271	
3. oder 2 +3. Ast/Äste	1.+2. oder alle Äste	-2,750*	0,791	0,001	***
	1. oder 2. Ast	0,992	0,941	0,293	
	DKNF	0,472	0,714	0,509	
	Kontrolle	0,036	0,823	0,965	
DKNF	1.+ 2. oder alle Äste	-3,222*	0,540	< 0,001	***
	1. oder 2. Ast	0,520	0,765	0,497	
	3. oder 2.+3. Ast/Äste	-0,472	0,714	0,509	
	Kontrolle	-0,436	0,605	0,472	
Kontrolle	1.+ 2. oder alle Äste	-2,786*	0,687	< 0,001	***
	1. oder 2. Ast	0,956	0,865	0,271	
	3. oder 2.+3. Ast/Äste	-0,036	0,823	0,965	
	DKNF	0,436	0,605	0,472	

Table 6E. Tiefe der Sella.

Gruppe	Geschlecht	MW	SD	N
1.+2. oder alle Äste	Weiblich	9,3667	1,97653	15
	Männlich	11,1204	3,62533	23
	Gesamt	10,4282	3,16981	38
1. oder 2. Ast	Weiblich	8,2300	1,44825	9
	Männlich	7,6414	0,95635	7
	Gesamt	7,9725	1,25515	16
3. oder 2. + 3. Ast/Äste	Weiblich	8,6358	1,91392	12
	Männlich	9,0186	2,20533	7
	Gesamt	8,7768	1,97375	19
DKNF	Weiblich	8,4894	1,60914	53
	Männlich	8,1421	1,39191	40
	Gesamt	8,3422	1,52265	92
Kontrolle	Weiblich	8,3917	0,92388	12
	Männlich	8,9000	1,01057	17
	Gesamt	8,6897	0,99188	29
Gesamt	Weiblich	8,6024	1,63412	101
	Männlich	9,0655	2,45893	94
	Gesamt	8,8256	2,08058	194

Table 6F. Paarweiser Vergleich: Tiefe der Sella

Gruppe (I)	Vergleichsgruppe (J)	Mittelwert-Differenz (I-J)	SD	P	Sig.
1.+2. oder alle Äste	1. oder 2. Ast	2,251*	0,576	< 0,001	***
	3. oder 2.+3. Ast/Äste	1,432*	0,546	0,009	**
	DKNF	2,091*	0,373	< 0,001	***
	Kontrolle	1,621*	0,474	0,001	***
1. oder 2. Ast	1.+2. oder alle Äste	-2,251*	0,576	< 0,001	***
	3. oder 2.+3. Ast/Äste	-0,820	0,649	0,208	
	DKNF	-0,160	0,528	0,762	
	Kontrolle	-0,630	0,598	0,293	
3. oder 2.+3. Ast/Äste	1.+2. oder alle Äste	-1,432*	0,546	0,009	**
	1. oder 2. Ast	0,820	0,649	0,208	
	DKNF	0,659	0,493	0,183	
	Kontrolle	0,189	0,568	0,739	
DKNF	1.+2. oder alle Äste	-2,091*	0,373	< 0,001	***
	1. oder 2. Ast	0,160	0,528	0,762	
	3. oder 2+3. Ast/Äste	-0,659	0,493	0,183	
	Kontrolle	-0,470	0,418	0,262	

Table 6G. Diagonale der Sella (Sip – Sea).

Gruppe	Geschlecht	MW	SD	N
1. + 2. oder alle Äste	Weiblich	13,7733	2,27772	15
	Männlich	16,2413	6,02739	23
	Gesamt	15,2671	5,00589	38
1. oder 2. Ast	Weiblich	15,3622	8,75017	9
	Männlich	11,3600	0,71337	7
	Gesamt	13,6113	6,72630	16
3. oder 2.+3. Ast/Äste	Weiblich	12,5000	1,68213	12
	Männlich	13,2943	3,30879	7
	Gesamt	12,7926	2,35234	19
DKNF	Weiblich	12,8745	1,85157	53
	Männlich	12,1454	1,82988	39
	Gesamt	12,5654	1,86777	92
Kontrolle	Weiblich	13,1500	1,60142	12
	Männlich	12,6235	1,78974	17
	Gesamt	12,8414	1,70514	29
Gesamt	Weiblich	13,2179	3,13251	101
	Männlich	13,2660	3,78446	94
	Gesamt	13,2411	3,45317	194

Table 6H. Paarweiser Vergleich: Diagonale der Sella (Sip – Sea).

Gruppe	Vergleichsgruppe	Mittelwert-Differenz (I-J)	SD	P	Sig.
1.+2. oder alle Äste	1. oder 2. Ast	1,503	1,001	0,135	
	3. oder 2.+3. Ast/Äste	2,339*	0,948	0,015	*
	DKNF	2,832*	0,648	< 0,001	***
	Kontrolle	2,297*	0,824	0,006	**
1. oder 2. Ast	1.+2. oder alle Äste	-1,503	1,001	0,135	
	3. oder 2. + 3. Ast/Äste	0,837	1,128	0,459	
	DKNF	1,329	0,917	0,149	
	Kontrolle	0,795	1,038	0,445	
3. oder 2.+3. Ast/Äste	1.+2. oder alle Äste	-2,339*	0,948	0,015	*
	1. oder 2. Ast	-0,837	1,128	0,459	
	DKNF	0,492	0,856	0,566	
	Kontrolle	-0,042	0,987	0,966	
DKNF	1.+2. oder alle Äste	-2,832*	0,648	< 0,001	***
	1. oder 2. Ast	-1,329	0,917	0,149	
	3. oder 2.+3. Ast/Äste	-0,492	0,856	0,566	
	Kontrolle	-0,534	0,725	0,462	
Kontrolle	1.+2. oder alle Äste	-2,297*	0,824	0,006	**
	1. oder 2. Ast	-0,795	1,038	0,445	
	3. oder 2.+3. Ast/Äste	0,042	0,987	0,966	
	DKNF	0,534	0,725	0,462	

Table 6I. Gesamtfläche der Sella.

Gruppe	Geschlecht	MW	SD	N
1.+2. oder alle Äste	Weiblich	100,1873	40,18458	15
	Männlich	153,5622	114,49676	23
	Gesamt	132,4932	95,41958	38
1. oder 2. Ast	Weiblich	74,8567	15,85462	9
	Männlich	65,0857	11,31911	7
	Gesamt	70,5819	14,50426	16
3. oder 2.+3. Ast/Äste	Weiblich	81,8925	30,75997	12
	Männlich	87,0114	45,41817	7
	Gesamt	83,7784	35,66872	19
DKNF	Weiblich	77,2434	19,24413	53
	Männlich	73,8313	19,35806	39
	Gesamt	75,3730	19,31087	92
Kontrolle	Weiblich	78,6917	19,12939	12
	Männlich	76,1250	13,93899	16
	Gesamt	77,2250	16,08412	28
Gesamt	Weiblich	81,1627	25,49306	101
	Männlich	93,9220	68,30966	93
	Gesamt	87,2793	51,00865	194

Table 6J. Paarweise Vergleiche: Gesamtfläche der Sella.

Gruppe (I)	Vergleichsgruppe (J)	Mittelwert-Differenz (I-J)	SD	P	Sig.
1.+2. oder alle Äste	1. oder 2. Ast	58,437*	13,889	< 0,001	***
	3. oder 2.+3. Ast/Äste	44,762*	13,156	0,001	***
	DKNF	56,853*	8,994	< 0,001	***
	Kontrolle	53,453*	11,547	< 0,001	***
1. oder 2. Ast	1.+2. oder alle Äste	-58,437*	13,889	< 0,001	***
	3. oder 2. + 3. Ast/Äste	-13,675	15,651	0,383	
	DKNF	-1,584	12,730	0,901	
	Kontrolle	-4,984	14,486	0,731	
3. oder 2. + 3. Ast/Äste	1. + 2. oder alle Äste	-44,762*	13,156	0,001	***
	1. oder 2. Ast	13,675	15,651	0,383	
	DKNF	12,091	11,878	0,310	
	Kontrolle	8,690	13,780	0,529	
DKNF	1. + 2. oder alle Äste	-56,853*	8,994	< 0,001	***
	1. oder 2. Ast	1,584	12,730	0,901	
	3. oder 2. + 3. Ast/Äste	-12,091	11,878	0,310	
	Kontrolle	-3,400	10,187	0,739	
Kontrolle	1. + 2. oder alle Äste	-53,453*	11,547	< 0,001	***
	1. oder 2. Ast	4,984	14,486	0,731	
	3. oder 2. + 3. Ast/Äste	-8,690	13,780	0,529	
	DKNF	3,400	10,187	0,739	

Die Tabellen 7A bis 7E zeigen die Ergebnisse der Analysen der Sella-Messwerte für Personen mit einem Lebensalter über 18 Jahre und dazu den paarweisen Vergleich der Mittelwerte unter Berücksichtigung der diagnostischen Gruppen.

Table 7A. Sella-Eingang bei Individuen mit einem Alter über 18 Jahren (MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = Anzahl, Sig. = Signifikanz).

Gruppe	Geschlecht	MW	SD	N
FPNF	Weiblich	10,8238	2,24310	24
	Männlich	12,6881	4,93532	21
	Gesamt	11,6938	3,81921	45
DKNF	Weiblich	9,8892	1,67288	50
	Männlich	9,9874	2,46039	27
	Gesamt	9,9236	1,96913	77
Kontrolle	Weiblich	10,0700	1,95110	10
	Männlich	8,5125	1,67963	16
	Gesamt	9,1115	1,91318	26
Gesamt	Weiblich	10,1777	1,90563	84
	Männlich	10,5048	3,68974	64
	Gesamt	10,3192	2,81274	148
Gruppenvergleich: Sella-Eingang		Standard-Fehler	P	Sig.
DKNF	Kontrolle	0,654	0,671	n.s.
	FPNF	0,497	0,000	***
FPNF	Kontrolle	0,677	0,002	**

Table 7B. Sella-Weite bei Individuen mit einem Alter über 18 Jahren (MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = Anzahl, Sig. = Signifikanz).

Gruppe	Geschlecht	MW	SD	N
FPNF	Weiblich	12,3554	2,10401	24
	Männlich	14,8743	5,89305	21
	Gesamt	13,5309	4,44011	45
DKNF	Weiblich	11,6352	1,57214	50
	Männlich	11,8652	1,51317	27
	Gesamt	11,7158	1,54566	77
Kontrolle	Weiblich	12,2300	2,00724	10
	Männlich	11,4500	1,48952	16
	Gesamt	11,7500	1,71213	26
Gesamt	Weiblich	11,9118	1,79943	84
	Männlich	12,7488	3,84277	64
	Gesamt	12,2737	2,88617	148
Gruppenvergleich: Sella-Weite		Standard-Fehler	P	Sig.
DKNF	Kontrolle	0,694	0,875	n.s.
	FPNF	0,526	0,001	***
FPNF	Kontrolle	0,718	0,011	*

Table 7C. Sella-Tiefe bei Individuen mit einem Alter über 18 Jahren (MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = Anzahl, Sig. = Signifikanz).

Gruppe	Geschlecht	MW	SD	N
FPNF	Weiblich	8,6363	1,92400	24
	Männlich	11,1762	3,50995	21
	Gesamt	9,8216	3,02937	45
DKNF	Weiblich	8,5252	1,61793	50
	Männlich	8,7378	1,28584	27
	Gesamt	8,5997	1,50459	77
Kontrolle	Weiblich	8,5200	0,96356	10
	Männlich	8,8062	0,96434	16
	Gesamt	8,6962	0,95519	26
Gesamt	Weiblich	8,5563	1,63537	84
	Männlich	9,5550	2,47376	64
	Gesamt	8,9882	2,09264	148
Gruppenvergleich: Sella-Tiefe		Standard-Fehler	P	Sig.
DKNF	Kontrolle	0,497	0,798	n.s.
	FPNF	0,377	0,004	**
FPNF	Kontrolle	0,515	0,017	*

Tabelle 7D. Sella-Diagonale bei Individuen mit einem Alter über 18 Jahren (MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = Anzahl, Sig. = Signifikanz).

Gruppe	Geschlecht	MW	SD	N
FPNF	Weiblich	13,0963	1,98278	24
	Männlich	15,8814	5,22796	21
	Gesamt	14,3960	4,05624	45
DKNF	Weiblich	12,8988	1,88064	50
	Männlich	12,8256	1,49550	27
	Gesamt	12,8731	1,74547	77
Kontrolle	Weiblich	13,4500	1,56223	10
	Männlich	12,6188	1,84832	16
	Gesamt	12,9385	1,76024	26
GesamtTotal	Weiblich	13,0208	1,86410	84
	Männlich	13,7766	3,55218	64
	Gesamt	13,3476	2,74059	148
Gruppenvergleich: Sella-Diagonale		Standard-Fehler	P	Sig.
DKNF	Kontrolle	0,664	0,838	n.s.
	FPNF	0,504	0,004	**
FPNF	Kontrolle	0,687	0,050	*

Table 7E. Sella-Fläche bei Individuen mit einem Alter über 18 Jahren (MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = Anzahl, Sig. = Signifikanz)).

Gruppe	Geschlecht	MW	SD	N
FPNF	Weiblich	87,4283	35,16458	24
	Männlich	144,2324	112,77233	21
	Gesamt	113,9369	85,13780	45
DKNF	Weiblich	77,6908	19,38080	50
	Männlich	81,1033	15,36201	27
	Gesamt	78,8874	18,04421	77
Kontrolle	Weiblich	82,5300	18,43722	10
	Männlich	75,9733	14,41455	15
	Gesamt	78,5960	16,10671	25
Gesamt	Weiblich	81,0490	24,90165	84
	Männlich	100,9249	72,14790	63
	Gesamt	89,5673	51,57912	147
Gruppenvergleich: Sella-Fläche		Standard-Fehler	P	Sig.
DCNF	Kontrolle	12,304	0,597	n.s.
	FPNF	9,248	0,001	***
FPNF	Kontrolle	12,731	0,003	**

Tabelle 8A und 8B. Vergleich der Sella-turcica-Fläche bei Patienten mit NF1 (FPNF, DKNF) und Kontrollen. Alle Individuen sind 18 Jahre alt oder älter. Die FPNF-Gruppe wurde weiter differenziert in zwei Gruppen: ‘Obere Gesichtsregion’-Gruppe im Kontext dieser Arbeit beinhaltet alle Patienten, die im ersten, dem zweiten, dem ersten und zweiten oder in allen drei Ästen des N. trigeminus durch ein PNF betroffen sind. ‘Untere Gesichtsregion’-Gruppe beinhaltet alle Patienten, deren PNF beschränkt ist auf den dritten oder zweiten und dritten Ast des N. trigeminus. Tabelle (A) beschreibt die Charakteristika der Gruppe zu den Sellaflächenwerten und (B) illustriert die paarweisen Vergleiche der Messwerte der Gruppen.

8A. Charakterisierung der Obere-Gesichtsregion- und Untere-Gesichtsregion-Gruppe.

	Mittelwert	Standard-Fehler	95% Konfidenz-Intervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
DKNF Group (N = 77)	82,010 <sup>a</sup>	5,694	70,750	93,270
Obere Gesichtsregion-Gruppe (N = 31)	124,891 <sup>a</sup>	8,631	107,823	141,959
Untere Gesichtsregion-Gruppe (N = 9)	79,863 <sup>a</sup>	15,994	48,233	111,492
Kontrollgruppe (N = 25)	74,223 <sup>a</sup>	10,291	53,872	94,574

<sup>a</sup>Kovariablen dieses Modells wurden unter der Annahme eines Alters von 35,8183 Jahren berechnet.

8B. Paarweise Vergleiche von zwei diagnostischen Gruppen (DKNF, Kontrolle) und FPNF differenziert unter Berücksichtigung der vertikalen Tumortopographie.

I	J	Mittelwert-Differenzen (I-J)	Standard-Fehler	Signifikanz (P)
DKNF	Obere Gesichtsregion	-42,881*	10,258	< 0,0001
	Untere Gesichtsregion	2,147	16,989	0,900
	Kontrollgruppe	7,787	12,165	0,523
Obere Gesichtsregion	DKNF	42,881*	10,258	< 0,0001
	Untere Gesichtsregion	45,028*	18,198	0,015
	Kontrolle	50,668*	13,617	< 0,0001
Untere Gesichtsregion	DKNF	-2,147	16,989	0,900
	Obere Gesichtsregion	-45,028*	18,198	0,015
	Kontrolle	5,639	18,895	0,766
Kontrolle	DKNF	-7,787	12,165	0,523
	Obere Gesichtsregion	-50,668*	13,617	< 0,0001
	Untere Gesichtsregion	-5,639	18,895	0,766

Tabelle 9A. Charakterisierung der diagnostischen Gruppen. Univariate ANOVA der logarithmierten Gesamtflächen der Sella turcica wurden angewandt, um die drei diagnostischen Hauptgruppen (Kontrolle, DKNF, FPNF) unter Berücksichtigung von Alter (jünger oder älter als 18 Jahre) und Geschlecht zu vergleichen.

Gruppe	Geschlecht	N	Mean	Minimum	Maximum	SD
Kontrolle	Weiblich	12	78,6917	53,10	113,30	19,12939
	Männlich	17	75,7647	57,80	108,20	13,57787
	Gesamt	29	76,9759	53,10	113,30	15,85118
DKNF	Weiblich	53	77,2434	39,96	138,37	19,24413
	Männlich	39	72,8313	37,24	116,29	19,35806
	Gesamt	92	75,3730	37,24	138,37	19,31087
FPNF	Weiblich	36	87,7564	41,62	217,28	33,48956
	Männlich	37	124,2327	34,15	507,20	99,37671
	Gesamt	73	106,2444	34,15	507,20	76,29057

Tabelle 9B. Einfluss biometrischer Faktoren auf die Sella-turcica-Fläche nach Berechnung doppelter und dreifacher Interaktionen.

	P-Wert / Signifikanz	
Geschlecht	0,108	n.s.
Alter	0,014	*
Hauptgruppe	< 0,0001	***
Über Unter 18	0,006	*
Unter Über 18*Alter	0,032	*
Unter 18*Alter	0,002	**
Über 18*Alter	0,402	n.s.
Unter Über 18*Alter*Hauptgruppe	0,772	n.s.
Unter Über 18*Alter*Geschlecht	0,230	n.s.

Tabelle 9C. Paarweiser Vergleich der Mittelwertunterschiede der Sella turcica unter Berücksichtigung der diagnostischen Hauptgruppen.

		Mittelwert-Differenz	Standard-Fehler	P-Wert / Signifikanz	
Kontrollgruppe	DKNF-Gruppe	0,004	0,036	0,911	n.s.
	FPNF-Gruppe	-0,113	0,036	0,002	**
FPNF	DKNF-Gruppe	0,117	0,025	< 0,001	***

Tabelle 10. Pathologien in Nachbarschaft zur Sellaregion, die bei der Auswertung der Sella-Messwerte berücksichtigt werden müssen: ausgewählte Literaturangaben.

Diagnose	Art der Veröffentlichung	Referenz
Intraselläres kavernoöses Angiom	Fallbericht	[Mitsubishi et al., 1991]
Infundibuläres Hämangioblastom	Fallbericht	[Kosty et al., 2016]
Hypophysenadenom: unsicher, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen diesem Tumor und NF1-Mutationen besteht	Übersicht	[Caimari und Korbonitis, 2016]
Prolaktin-sezernierender Hypophysentumor	Fallberichte	[Pinnamaneni et al., 1980], [Friedland und Meazzini, 1996]
Intraselläer infiltrierendes pilozytisches Astrozytom des N. opticus	Fallbericht	[Tekkök et al., 1994]
Aneurysma der A. carot. int. im Sulcus caroticus	Fallbericht	[Steel et al., 2015]

Tabelle 11. Ausgewählte Studien, die Messergebnisse über die Morphologie der Sella turcica anhand von Röntgenuntersuchungen liefern (Strecken- und Flächenmessungen; M = männlich, W = weiblich, Min. = Minimum, Max. = Maximum).

Autor	N/Alter	Fläche (mm <sup>2</sup> )/ MW +- SD	Weite (mm)	Tiefe (mm)	Diagonale/ Durchmesser	Sella - Eingang	Bildtechnik	Hinweise
Nilsson, 1949/50	A: 239/M 12 J., B: 210/M 21 J	A: 50.98 +- 0.61 B: 58.41 +- 0.94	-	-	-	-	Seitliches Schädel- Röntgen	Werte nach Faktor der Vergröße- rung korrigiert
Krennmair et al., 1995	90; W 54, M: 36/ Spanne: 12-58 J, MW: 26.8J +- 12.3	81 ± 21 (Min.: 58, Max.:115)	9.9 ± 2.5 (Min.: 6, Max.:19)	7.6 ± 1.5 (Min.: 5, Max.: 11)	-	-	Laterales Kephalo- gramm	Geschlecht- spez. Differen- zierung der Werte. Große Sella bei Hypophy- sentumoren
	6 (Hypo- physen- Tumoren)	164 +- 21 (Min.-Max.: 143-193)	18.7+-2.16 (Min.-Max.: 16-22)	15.7+-1.8 (Min.- Max.:13- 18)	-	-	-	-
Andredaki et al. 2007	184 (W: 93, M: 91, 6 bis 17 J)	48.4+-12.4 (F) 46.1+-10.7 (M)	9.1+-1.2 (M) 8.9+-1.2 (W)	6.8+-1.0 (M) 6.6+-0.8 (W)	-	7.0+-1.7 (M) 7.1+-1.6 (W)	Laterales Kephalo- gramm	
Israel, 1970	177;W: 104, M: 73/ 30 bis >70 J)	A. 88.3+-11.7 bis zu 97.6 +- 16.1 (F) B. 88.1+-14.4 bis zu 106.4+- 15.5 (M)	-	-	-	-	Seitliches Schädel- Röntgen	Altersabhg. Anstieg der Sella-Fläche
Becker, 1960	338/3 bis 20 J	52.5 +- 19.4 (3 – 5 J) bis zu 84 +- 25.9 (18 – 20 J)	-	-	-	-	Laterales Kephalo- gramm	Keine Geschlecht- Differen- zierung der Werte
DiMario, 1993	NF1: 14 (M: 8; F: 6; / 13 Monate bis 49 J, MW: 12 J	-	15.9+-0.8	10.5 +-0.5	-	-	Seitliches Schädel- Röntgen	Kein Unterschied der Werte bei NF1- Patienten und Verdachts- fällen, aber Unterschied beider Gruppen zu Kontrollen
	Kontrolle: 29 (M: 19, W: 10 / 12 Monate bis 30 J, MW: 7 J)	-	13.9+-0.5	8.7+-0.4	-	-	-	
Korayem and Alkofide, 2015	Down Syndrom	-	-	8.9 +- 1.1	13.0+-1.6	10.2+-2.0	Laterales Kephalo- gramm	Unterschied e der Messwerte
	Kontrolle	-	-	7.8+-1.4	12.3+-1.5	10.1+-1.7		
Axelsson et al., 2004	M: 35, W: 37/A. 6 J, B. 21 J	-	-	A. 6.3+- 0.8 (M) 6.4+-0.8 (W) B. 7.3+- 1.1 (M) 7.2+-1.2 (W)	A. 10.0+-1.3 (M) 9.8+-1.3 (W) B.11.3+-1.1 (M) 11.7+-1.1 (W)	A. 8.8+- 1.5 (M) 8.5+-1.3 (W) B. 8.9+- 0.9 (M) 8.4+-1.6 (W)	Laterales Kephalo- gramm	Sella-Tiefe und Durch- messer steigen mit Alter, Länge bleibt konstant



Abbildung 3. Röntgenbilder eines NF1-Patienten mit Optikusgliom (OPG) und fazialem plexiformem Neurofibrom (PNF). Obere Reihe, linke Seite: Detail aus dem Fernröntgenseitenbild der 18jährigen Patientin mit bilateralen OPG und j-förmiger Sella turcica (anteriore Seite ist rechts). Obere Reihe, rechte Seite: Das Computertomogramm (CT) in der Sagittalebene illustriert die Sella-turcica-Morphologie im Detail: die j-förmige Sella ist deutlich ausgeprägt (anteriore Seite ist links). Untere Reihe, linke Seite: Das axiale CT offenbart die beidseits vergrößerten Nn. optici. Untere Reihe, rechte Seite: die Patientin hat auf der linken Wangen-/Nasenseite ein plexiformes Neurofibrom entwickelt (histologisch bestätigt).

(Abbildung aus “Sella turcica measurements on lateral cephalograms of patients with neurofibromatosis type 1.” GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW. 2017 Mar 23;6:Doc05. doi: 10.3205/iprs000107. eCollection 2017. Autoren: Friedrich RE, Baumann J, Suling A, Scheuer HT, Scheuer HA).



Abbildung 4. Linke Seite: Detailausschnitt aus Fernröntgenseitenbild eines 63jährigen NF1-Patienten mit hemifazialen plexiformen Neurofibromen (PNF): vergrößerte Sella turcica. Man beachte die Augenprothese in situ und die röntgendichten Augmentationsmaterialien in Projektion auf den (sehr viel tiefer liegenden) Orbitaboden der rechten Seite. Die Augmentationen dienen der Positionierung und Lagefixierung der Augenprothese. Der Patient hatte seit seiner Adoleszenz zahlreiche operative Eingriffe in der rechten orbitotemporalen Region. Rechte Seite: En-face-Fotografie der Orbitaregion. Man beachte die Ausdehnung des orbitotemporalen PNFs der rechten Seite, die vertikale Differenz zwischen der Position der Augenprothese und dem erhaltenen linken Auge und den tieferen Ansatz der Anteile des Gesichtes auf der rechten Seite (z. B. Ansätze der Nasenflügel). Der Patient hat auch kutane Neurofibrome im Gesicht entwickelt, z. B. im Bereich des linken Oberlids und der Stirn.

(Abbildung aus "Sella turcica measurements on lateral cephalograms of patients with neurofibromatosis type 1." GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW. 2017 Mar 23;6:Doc05. doi: 10.3205/iprs000107. eCollection 2017. Autoren: Friedrich RE, Baumann J, Suling A, Scheuer HT, Scheuer HA).

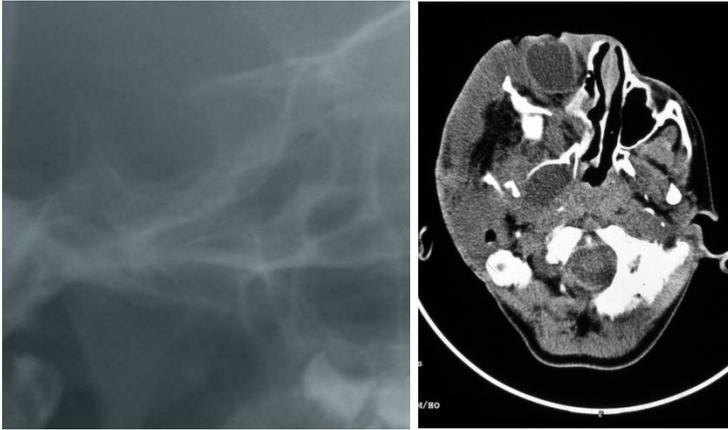


Abbildung 5. Linke Seite: Ausschnitt aus dem seitlichen Fernröntgenbild eines 9-jährigen Jungen mit hemifazialen plexiformen Neurofibromen: vergrößerte Sella turcica. Rechte Seite: Der axiale Schnitt eines Computertomogramms zeigt das extrem erweiterte Foramen ovale auf der Seite des Plexiformen Neurofibroms.

(Abbildung aus "Sella turcica measurements on lateral cephalograms of patients with neurofibromatosis type 1." *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW*. 2017 Mar 23;6:Doc05. doi: 10.3205/iprs000107. eCollection 2017. Autoren: Friedrich RE, Baumann J, Suling A, Scheuer HT, Scheuer HA).



Abbildung 6: Ausschnitte aus seitlichen Fernröntgenbildern von Patienten ohne faziales plexiformes Neurofibrom (links) bzw. aus der Kontrollgruppe (Mitte und rechts).

(Abbildung aus "Sella turcica measurements on lateral cephalograms of patients with neurofibromatosis type 1." *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW*. 2017 Mar 23;6:Doc05. doi: 10.3205/iprs000107. eCollection 2017. Autoren: Friedrich RE, Baumann J, Suling A, Scheuer HT, Scheuer HA).

#### 4. Diskussion

In dieser Studie erwies sich die quantifizierte Fläche der Sella turcica bei Patienten mit NF1 als signifikant größer, wenn der Patient von einem PNF des N. trigeminus betroffen war, als wenn der Patient nicht von einem fazialen PNF betroffen war. Diese Vergrößerung der Sella turcica im Zusammenhang mit trigeminalen PNFs stellte sich in allen Fällen mit unilateraler Manifestation des fazialen Tumors dar. Die fazialen PNFs wiesen weder bezüglich Geschlecht noch bezüglich betroffener Seite eine Prädilektion auf. In der Gruppe der unilateral am N. trigeminus von PNFs betroffenen Patienten war die Fläche der Sella turcica in jenen Patienten am größten, welche entweder auf einer Gesichtsseite an allen drei Trigemini-Ästen oder nur in der orbitotemporalen Region von Tumoren betroffen waren (erster und zweiter Trigemini-Ast). Weiterhin zeigte sich, dass PNF-Patienten, vor allem denen der soeben beschriebenen Gruppe, bereits im Kindesalter eine Vergrößerung der Sella turcica nachgewiesen werden kann. Dahingegen zeigten NF1-Patienten, welche keine fazialen PNFs aufwiesen, eine Sella turcica, welche sich in der mittleren Größe nicht von der Kontrollgruppe unterschied. Die Unterschiede in den Messwerten, bezogen auf das Verteilungsmuster der fazialen PNFs, ließen sich auch für die einzelnen gemessenen Strecken nachweisen. Es wird angenommen, dass plexiforme Neurofibrome konnatale Tumoren sind [Upadhyaya et al., 2008]. Die vorliegenden Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass ein PNF des N. trigeminus einen lokalen Einfluss auf Entwicklung und Ossifikation des Os sphenoidale während der frühen Entwicklungsstufen hat [Shapiro et al., 1980]. Dessen ungeachtet können PNFs aber auch noch postnatal substantiell an Größe zunehmen und diese Größenzunahme könnte auch auf der Höhe des Ursprungs des Nervs stattfinden [Avizonis, 1927]. Es ist weiter sinnvoll, anzunehmen, dass diese spezielle skelettale Malformation der Schädelbasis nur ein Teil einer weitergreifenden Interaktion zwischen Gehirn/tumorösem N. trigeminus und dem dort ansässigen Knochen ist, in deren Folge skelettale Anomalien, wie jene für die NF1 diagnostisch wichtige, mit lokalen Entwicklungsstörungen des Gehirns einhergehen [Casselmann et al. 1977],[Mahapatra und Agrawal, 2006]. Die dargelegten Ergebnisse verdeutlichen frühe Beobachtungen bezüglich einer Korrelation zwischen einer Vergrößerung der Sella turcica und fazialen PNFs [Avizonis, 1927],[Winkelbauer, 1927], indem in NF1-Fällen von deformierten Sellae turcicae auf ein bestimmtes Verteilungsmuster dieses fazialen Tumors zurückgeschlossen werden kann.

*Limitationen dieser Studie.* Die Ergebnisse dieser Untersuchung weisen signifikante Limitationen in ihrer Generalisierung des NF1-Phänotyps auf.

- I. Obwohl eine standardisierte röntgenologische Projektion des Schädels eingehalten wurde, sind Messfehler in der kephalometrischen Analyse immanent [Houston, 1983]. Diese Messfehler sind von besonderer Wichtigkeit, wenn kleine quantitative Unterschiede in einem Parameter gefunden werden sollen [Dahlberg, 1940]. Dennoch erhielten wir wesentliche Übereinstimmungen der gemessenen Werte zu unterschiedlichen Zeitpunkten, wobei es eine Herausforderung blieb, die knöchernen

Begrenzungen zu bestimmen. Die Überprüfungen der Messergebnisse mit diesen Kontrollmethoden haben bewiesen, dass die Untersuchungen unter Berücksichtigung der systematischen Grenzen der Untersuchungstechnik präzise durchgeführt worden sind.

- II. Die Analyse beschränkt sich auf die röntgenologische Abbildung der Sella turcica auf standardisierten lateralen Röntgenprojektionen. Den hauptsächlichsten Inhalt der Sella turcica stellt die Hypophyse dar. Es können dieser Studie keine Aussagen über Hypophysenmorphologie [Busch, 1951],[Stein et al., 1989],[Bonneville et al., 1986],[Lanz und Wachsmuth, 2004], der Sella turcica zugehörige Strukturen [Lanz und Wachsmuth, 2004],[Bergland et al., 1968], oder die Hypophysenfunktion [Bizzari und Bottaro, 2015] abgewonnen werden. Allerdings sind die Sella turcica und die Hypophyse in ihrer Entwicklung eng miteinander verbunden [Kjaer, 2015]. In Tierstudien wurde herausgefunden, dass das Genprodukt der NF1, das Neurofibromin, über die hypothalamisch-hypophysäre Achse an der Regulierung des Körperwachstums beteiligt ist [Hegedus et al., 2008]. Weitere von dieser Studie nicht berücksichtigbare Parameter sind individuelle Faktoren wie die Körpergröße, anhand derer man die Größe der Sella turcica mit dem Gesamtskelett hätte in Relation setzen können.
- III. Die Beschränkung der Analyse auf ein ossäres Kompartiment der Schädelbasis kann den Einfluss des umliegenden Gewebes auf die Morphologie der Sella turcica nicht erklären. Es muss nochmals darauf hingewiesen werden, dass die Qualität und die Fülle der erhaltenen Informationen über die Sella turcica in modernen Schnittbildtechniken das zweidimensionale Röntgen für die Untersuchung weitgehend überflüssig gemacht haben [Brossmann et al., 2001],[Krennmair et al., 1997].

Mögliche lokale Einflussvariablen, die die Erscheinung der Sella turcica auf lateralen Röntgenaufnahmen beeinflussen können, beinhalten: 1. OPG mit Ausdehnung auf das Chiasma opticum [Cnossen et al., 1997],[Janss et al. 1995],[Friedrich und Nuding, 2016], 2. Gefäßanomalien, speziell der Arteria carotis interna [Steel et al., 1994], 3. Neoplasien der Hypophyse assoziiert mit NF1 [Prasahant Prasad et al., 2014] und 4. konnatale Fehlbildungen des Gehirns nahe der mittleren Schädelgrube. Entsprechende Funde sind in der Literatur allerdings extrem selten in Verbindung mit der NF1, ausgenommen bei OPG [Friedrich und Nuding, 2016] und in Verbindung mit Gehirnanomalien, die mit Keilbeindysplasien assoziiert sind. Weiterhin sollte bedacht werden, dass oft über primäre knöcherne Deformationen der Schädelbasis ohne Nachweis auf zugehörige plexiforme Neurofibrome berichtet wurde [Binet et al., 1969] und dass es allgemein bekannt ist, dass Schädeldefekte bei der NF1 nicht notwendigerweise mit der Größe der zugrundeliegenden PNFs einhergehen [Arrington et al., 2013],[Solanki et al., 2015]. Eine kürzlich erschienene kephalometrische Studie hat außerdem die Bedeutung eines mutmaßlich haploinsuffizienten Knochens der Schädelbasis hervorgehoben, um verschiedene kephalometrische Befunde in dieser Region zu erklären.

Ad 1. OPGs werden bei ca. 15% aller NF1-Patienten diagnostiziert [Friedrich und Nuding, 2016]. Mit der NF1 assoziierte OPGs betreffen vornehmlich die anteriore Sehbahn, d.h. die intraorbitalen und chiasmatischen Teile [Friedrich und Nuding, 2016]. Das Zusammentreffen von OPG und fazialen PNFs wurde in einem vorhergehenden Bericht über OPG bei der NF1 zufällig bemerkt [Listernick et al., 1989], allerdings konnte diese Behauptung über diesen pathogenetischen Zusammenhang, die anhand einer kleinen Prüfgruppe von betroffenen Patienten aufgestellt worden war, in einer kürzlich veröffentlichten Studie über Diagnose und Therapie von 134 Patienten mit OPG bei NF1 nicht verifiziert werden [Friedrich und Nuding, 2016]. Es gibt in der Tat keine Überlappung zwischen der zuvor erwähnten Studiengruppe zum OPG bei NF1 und der vorliegenden Studiengruppe. Außerdem haben detaillierte radiologische Untersuchungen der Dymorphie des Sphenoids wiederholt eine enge Korrelation zwischen PNF und verformtem Knochen bewiesen, jedoch nie einen Zusammenhang zwischen OPG und PNF erwähnt [Jacquemin et al., 2003],[DiMario et al., 1993],[Bognanno et al., 1988],[Jacoby et al., 1980], welcher in der Tat selten zu sein scheint [Friedrich und Nuding, 2016]. Trotzdem kann ein OPG eine bekannte Verformung der vorderen Schädelbasis auslösen. In diesen Fällen zeigt sich manchmal ein flacherer Sulcus chiasmaticus (syn.: prächiasmatischer Sulcus oder Sulcus fasciculi optici) auf seitlichen Röntgenbildern des Schädels [Martin und Cushing, 1923],[Burrows, 1964]. Dieses Phänomen ist in der englischsprachigen Radiologie-Literatur metaphorisch als „j-shaped sella“ [Brossmann et al., 2001],[Burrows, 1964] bekannt, ist allerdings nicht pathognomonisch für das OPG [Wren, 1969]. Dass auch bei Neurofibromatose-Patienten ohne jede optische Läsion eine „j-förmige“ Sella auftreten kann, war aus Untersuchungen anhand konventioneller Röntgenaufnahmen bereits bekannt [Winkelbauer, 1927],[Waardenburg, 1951],[Holman, 1959],[Burrows, 1963] und tritt bei NF1 scheinbar nur selten auf [DiMario et al., 1993]. Untersuchungen von OPGs bei Kindern anhand von konventionellen Röntgenaufnahmen legen die Vermutung nahe, dass das Sphenoid sich sehr wahrscheinlich an die im Chiasma opticum oder im Nerven wachsende Tumormasse anpasst und der Tumor deshalb nicht unbedingt im Knochen als Einprägung sichtbar ist. Diese Annahme lag der Erklärung zugrunde, warum Patienten, deren Optikustumoren erst in späteren Lebensphasen zu wachsen begannen, keine j-förmige Sella besaßen [Burrows, 1964],[Holman, 1959]. Außerdem verformt der als Konsequenz eines OPGs vergrößerte N. opticus nicht notwendigerweise den Sulcus chiasmaticus [Goalwin, 1927]. Der Sulcus enthält nicht das Chiasma [Lanz und Wachsmuth, 2004]. Andererseits können Foramina optica trotz des Vorhandenseins einer j-förmigen Sella durchaus normal geformt sein [Fowler und Matson, 1957]. Vor der Entwicklung der Computertomographie wurde über diese Erkenntnis wiederholt debattiert, um verschiedene Pathologien dieser Region, inklusive des OPGs, zu erklären [Burrows, 1964]. Jedoch haben genauere Analysen dieser Region gezeigt, dass Fehlinterpretationen des normalen Sphenoids zur Diagnose einer j-förmigen Sella verlocken [Kier, 1969]. Heutzutage wird dieser Befund nicht als eindeutiges radiologisches Kriterium zur Erkennung von Pathologien der Schädelbasis angesehen. Weit verbreiteter und schneller Zugang zu detailliert darstellenden und funktionell-analytischen Schnittbildtechniken erlauben die präzise multi-dimensionale Untersuchung der interessierenden Region [Brossmann et al., 2001],[Valassi et al., 2010]. Die j-förmige Sella ist tatsächlich eine gut dokumentierte, nicht selten auch bei gesunden Kindern und Erwachsenen zu findende Struktur auf

Fernröntgenseitenbildern [Kier, 1968]. Aus diesem Grund wurde die j-förmige Sella als radiologische Variante in dieser Altersgruppe angenommen [Burrows, 1964],[Kier, 1968], jedoch wurde ihre Assoziation mit bestimmten Pathologien wiederholt, sogar erst kürzlich veröffentlicht, betont [Huggare et al., 1989],[Chen et al., 1996],[Manara et al., 2010],[Korayem et al., 1989]. So ist die Korrelation zwischen einer j-förmigen Sella und einem OPG bei der NF1 noch immer Lerninhalt von Lehrbüchern der kranialen Radiologie [Brossmann et al., 2001] und klinischer Untersuchungen der OPG [Dutton, 1994]. In der vorliegenden Studie lagen j-förmige Sellae in fünf Fällen unter den NF1-Patienten vor (3% aller Kinder und Erwachsenen) und die Zahl bewegt sich somit im Bereich der erwarteten Abweichungen von der normalen Radiomorphologie der Sella turcica auf seitlichen Röntgenaufnahmen, speziell bei den Kindern [Burrows, 1964],[Kier, 1968],[Becker, 1960]. Außerhalb dieser Gruppe gab es einen NF1-Patienten mit einer j-förmigen Sella, der zugleich bilateral von OPGs betroffen war. Mehrfach wurde bei diesem Patienten chirurgisch ein diffuses PNF auf einer Seite der Nase verkleinert. Dieser Ausnahmefall ist in Abbildung 3 dargestellt.

Ad 2. Die NF1 ist gleichzeitig eine Erkrankung des Gefäßsystems [Anderson und Gutmann, 2015]: Bezogen auf die in dieser Studie untersuchte Region wäre eine Variation des Gefäßverlaufs oder sogar Dysplasie der Arteria carotis interna wahrscheinlich der wichtigste vaskuläre Grund für einen Druck auf angrenzendes Gewebe mit folgender Knochenverformung [Ostrowski et al., 1984]. Das intrakraniale Aneurysma ist ein sehr seltenes Phänomen bei der NF1 [Steel et al., 1994], genau wie andere Läsionen der Arteria carotis interna [Oderich et al., 2007],[Cairns und North, 2008]. Wir haben keine Angiographien durchgeführt, um mögliche vaskuläre Anomalien dieser Region auszuschließen [Wren, 1969]. Ein statistisch signifikanter, die Sella turcica in Form und Größe verändernder Effekt durch unerkannte Aneurysmen der untersuchten Region kann nicht ausgeschlossen werden, ist jedoch sehr unwahrscheinlich.

Ad 3. Neben einem allgemeinen Effekt des ZNS auf den Knochen (kleine Statur, früher Beginn einer Osteoporose) bei der NF1 [Hegedus et al., 2008], wurden vereinzelt auch spezielle Veränderungen der hypophysären Funktion bei NF1-Patienten festgestellt [Carmi et al., 1999]. In vielen Fällen werden diese endokrinologisch aktiven Fehlfunktionen der Hypophyse durch erhöhten Druck und invasives Wachstum eines OPGs verursacht [Habiby et al., 1995]. Ein schneller Volumenzuwachs eines OPGs wird wahrscheinlich auf das Weichgewebe, welches nicht in knöchernen Strukturen ausweichen kann, viel eher einen Effekt haben als auf die umgebende knöchernen Kapsel selbst. Diese Annahme konnte allerdings in dieser Studie nicht bewiesen werden: es wurden weder spezielle MRTs der Hypophysenregion noch endokrinologische Auswertungen in dieser Patientengruppe durchgeführt. Weiterhin könnte dieser mutmaßliche Effekt des OPGs auf den Knochen altersabhängig sein [Holman, 1959]. So entwickeln sich OPGs vornehmlich bei Kindern unter sieben Jahren [Friedrich und Nuding, 2016]. Darüber hinaus muss beispielhaft der Fall eines (vorwiegend zystischen) intrasellären Astrozytoms erwähnt werden, welches zusätzlich zu dem von dem OPG auf die Sellaregion ausgeübten externen Druck intern Druck auf den Knochen ausüben könnte [Tekkök et al., 1994]. Die hypothalamisch-hypophysären Funktionen bei der NF1 zu beurteilen, wird nur noch komplizierter, wenn man bedenkt, dass Zeichen für einen frühzeitigen Pubertätseintritt bei der NF1, wie die Gynäkomastie, ohne messbares

hormonelles Ungleichgewicht auftreten können, was die Untersuchenden zu dem Schluss führt, dass endokrinologische Untersuchungen bei diesen Patienten gar keinen Nutzen haben könnten [Cho et al., 2008]. Ein mutmaßlicher Kausalzusammenhang zwischen dem seltenen Fall eines primären hypophysären Adenoms und einer NF1 ist bis heute ungeklärt [Caimari et al., 2016]. Die Tabelle 10 führt einige seltene Hypophysen-Tumoren auf, welche Deformationen der Sella bedingen könnten [Mitsuhashi et al., 1991],[Pinnamaneni et al., 1980],[Kosty et al., 2016],[Friedland et al., 19964]. Weiterhin weisen radiologische Aufnahmen zur Beurteilung der Größe der Sella turcica nur selten als Zufallsbefund einen veränderten Knochen als Folge einer primären Pathologie der Hypophyse auf [Alkofide, 2001],[Brossmann et al., 2001].

Ad 4. Auf Schnittbildern wird auf der von einem PNF betroffenen Seite häufig auch ein dysplastisches Gehirn beobachtet. Das Wachstum des an das Keilbein angrenzenden Gehirns könnte ebenso dessen Entwicklung beeinflussen. Dieser Faktor sollte in zukünftigen Studien mithilfe adäquater bildgebender Techniken untersucht werden, welche die Beurteilung sowohl von Weich- als auch von Hartgewebe zulassen [Casselmann et al., 1977],[Mahapatra und Agrawal, 2006].

Zusammenfassend muss bedacht werden, dass diese Untersuchung nicht ausschließen kann, dass (undiagnostizierte) OPGs oder neben den PNFs des N. trigeminus andere Pathologien des zerebralen Weichgewebes mit neoplastischen Eigenschaften einen Einfluss auf Form und Größe der Sellae turcicae der untersuchten Patientengruppe gehabt haben können. Die genaue Analyse relevanter Literatur aber ergab, dass derlei Pathologien in nur sehr unwahrscheinlicher Weise einen Einfluss auf die Ergebnisse dieser Studie hätten haben können (Tabelle 10). Der Effekt des dysplastischen Gehirns auf die Sella ist mit dieser Methode nicht beurteilbar.

Eine primäre ossäre Dysplasie des Schädels ohne einen nachweisbaren (peripheren) Nervscheidentumor ist eine seit Langem bekannte Besonderheit der NF1 [Ferner und Gutmann, 2013],[Binet et al., 1969]. Aktuelle Untersuchungen über typische mit der NF1 assoziierte kraniofaziale Dysmorphien gehen jedoch davon aus, dass in solchen Fällen fast immer ein PNF in direkter topographischer Beziehung zu der Läsion steht [Jacquemin et al., 2003],[DiMario et al., 1993]. Die Dichte und Anzahl von PNFs innerhalb einer tumorös veränderten Region kann tatsächlich stark variieren. Das Ausmaß der skelettalen Deformation in räumlicher Nähe zu einem PNF muss nicht notwendigerweise mit dessen angenommener Ausdehnung korrelieren, wie Schnittbilder gezeigt haben [Friedland und Meazzini, 1996]. Die Entstehungszeit des Tumors während der ersten Lebensphasen ist wahrscheinlich ebenfalls gleichwertig relevant für diese Fülle an unterschiedlichen Dysmorphien wie es genuine Wachstumseigenschaften des gutartigen Tumors und des Knochens sind. Eine kürzlich veröffentlichte Studie legt einen möglichen Effekt haploinsuffizienten Knochens bei der NF1 auf das Wachstum der Schädelbasis, speziell des Keilbeins, nahe [Cung et al., 2015]. Bezogen auf die Messwerte der DKNF-Patienten wird dieser angenommene Effekt aber keinen Einfluss auf Größe und Form der auf Fernröntgenseitenbildern sich darstellenden Sella turcica haben.

*Intrakraniale Topographie des Nervus trigeminus.* Die Sella turcica von Patienten mit hemifazialen PNF weist eine beeindruckend vergrößerte Fläche auf. Dieses Ergebnis unterscheidet sich deutlich von den an Patienten mit trigeminalem PNF an nur einem oder zwei Ästen gemessenen Sellaflächen. Dieser Größenunterschied ist bei allen verglichenen Parametern nachweisbar. Es kann nur angenommen werden, dass sich diese Begrenzung der Tumorausbreitung morphologisch ebenfalls im gesamten proximalen Anteil des Nervs widerspiegelt. So sind die sich distal in drei Unteräste aufspaltenden Teile des Nervs bereits proximal topographisch nach ihrem Ursprung angeordnet [Lanz und Wachsmuth, 2004]. Bedenkt man diese geschichtete Struktur des N. trigeminus an der Schädelbasis, erscheint es nützlich, die quantitative Beziehung zwischen intrakranialem Tumolvolumen und der Größe und Form der Sella turcica zu untersuchen. Es muss jedoch bedacht werden, dass kein Wissen über die erwartete Größe eines PNFs aus dem Ganglion trigeminale während der embryonalen Phase und der frühen Kindheit besteht. Aus diesem Grund stellt es sich schwierig dar, den erwarteten skelettalen Effekt des Tumors am Ursprung des Nervs während des postnatalen Lebens zu bestimmen.

*Qualitative Veränderungen der Sella-Kontur.* Diese Studie beschränkte sich auf das Vermessen der Sella turcica und bezog keine skelettalen Anomalien wie Sellabrücken oder unterschiedlich geformte Dorsa sellae oder Tubercula sellae dieser Region ein [Kjaer, 2015]. Die Entscheidung, beim Setzen der Punkte im Falle von Doppelkonturen die obere zu wählen, barg das Risiko, die Fläche zu unterschätzen. Projektionsfehler und ein nicht strikt seitliches Projizieren des Röntgenstrahls auf das Objekt sind die wahrscheinlichsten Gründe für das Erscheinen einer Doppelkontur auf dem Boden der Sella turcica auf Fernröntgenseitenbildern [Keats, 1990]. Andererseits wissen Radiologen um diese auf lateralen Fernröntgenbildern sichtbaren Doppelkonturen auf dem Sellaboden, welche das Ergebnis von seitenungleichen Ausdehnungen des Dachs des Sinus sphenoidalis sind [Bruneton et al., 1979]. Diese Unterscheidung zwischen mangelhafter Positionierung des Kopfes und echter Asymmetrie des Sinus wäre mithilfe von senkrecht zur Röntgenstrahlenprojektionsrichtung dieser Studie angefertigten Tomographien möglich gewesen [Morota et al., 2000]. Derartige Untersuchungen waren in dieser Studie aber aufgrund ihres Designs und des Mangels an rechtfertigender Indikation, um Computertomographien an den teilnehmenden Patienten durchzuführen, nicht möglich. Es ist kaum nötig zu erwähnen, dass bei der anatomischen Kontur des Sellabodens nicht von einer geraden Oberfläche ausgegangen werden darf [Lanz und Wachsmuth, 2004]. Die Anzahl der Patienten mit Doppelkontur des Bodens der Sella turcica unterscheidet sich nicht von aktuellen Forschungsergebnissen auf diesem Gebiet [Axelsson et al., 2004].

Asymmetrien in der vertikalen Dimension der Sella turcica können einen großen Einfluss auf den Ablauf von chirurgischen Eingriffen an der Schädelbasis bei NF1-Patienten haben. In einem veröffentlichten Fall konnte keine existierende, zur chirurgischen Planung einer Ventrikulostomie bei einem Patienten mit Hydrozephalus angefertigte Röntgenaufnahme des Schädels die asymmetrisch geformte Sella turcica und die Deformation des Dachs des Sinus sphenoidalis adäquat beschreiben [Morota et al., 2000].

*Vergleich mit anderen Studien.* Vermessungen der Sella turcica, sowohl am Schädelknochen als auch auf Röntgenbildern, sind bereits jahrzehntlang durchgeführt worden [Axelsson et al., 2004],[Israel, 1970],[Nielsson, 1949/50]. Eines der wichtigsten Ergebnisse vieler dieser Studien aber ist die beeindruckende Vielfalt in Größe und Form der Sella turcica [Andredaki et al., 2007],[Axelsson et al., 2004]. Die Tabelle 11 gibt einen Überblick über ausgewählte veröffentlichte Studien, welche Röntgenaufnahmen nutzten, um Strecken und Flächen der Sella turcica zu ermitteln. Dieser umfassende Überblick legt dar, wie stark die Ergebnisse von technischen Parametern des Röntgens abhängen und wie schwierig das Vergleichen von Studien miteinander ist, welche unterschiedliche Parameter und unterschiedliche Berechnungsweisen angewendet haben. Aus diesem Grund muss das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung im Kontext mit vorhandener Literatur mit Vorsicht diskutiert werden. Dennoch zeigen die von Krennmair et al. [Krennmair et al., 1997] vermessenen, sehr großen Sellae turcicae bei Patienten mit Hypophysenadenom ein weiteres Mal, dass die vergrößerte Sella turcica im lateralen Fernröntgenbild früher oft fälschlicherweise als radiologische Indikation für einen Hypophysentumor missinterpretiert wurde [Avizonis, 1927],[Winkelbauer, 1927] (Tabelle 11). Verschiedene Studien ergaben, dass die Sella turcica des Menschen im Laufe des Lebens kontinuierlich wächst, vor allem im Kindes- und Jugend-, jedoch offensichtlich auch noch im Erwachsenenalter [Israel, 1970]. Die in dieser Studie gemessenen Werte für die Fläche der Sella bei Gesunden gleichen den von Israel [Israel, 1970] und Krennmair et al. [Krennmair et al., 1997] gemessenen, sind jedoch höher als die von Andredaki et al. [Andredaki et al., 2007] ermittelten. Der Mittelwert des Sella-Eingangs der Kontrollgruppe bewegt sich zwischen den von Korayem und Alkofide [Korayem et al., 2015] und Axelsson et al. [Axelsson et al., 2004] gemessenen, ist aber höher als der in einer griechischen Bevölkerungsstudie gemessene Wert [Andredaki et al., 2007]. Die Breite der Sella in dieser Kontrollgruppe stellt sich etwas größer als der entsprechende von Krennmair et al. [Krennmair et al., 1997] und Andredaki et al. [Andredaki et al., 2007] bereitgestellte Mittelwert dar, und ist kleiner als jener der Untersuchung von DiMario et al. [DiMario et al., 1993]. Diese Vergleiche offenbaren, dass mögliche Gründe für die verschiedenen Ergebnisse sowohl in den unterschiedlich festgelegten Messpunkten als auch in den sich voneinander unterscheidenden Untersuchungspopulationen liegen. Folglich werden die in dieser Studie vorgestellten eigenen Ergebnisse als innerhalb dieser Untersuchung objektiv valide angenommen. Für jede weitere Studie aber sind aufgrund der dieser bildgebenden Technik inhärenten Messunsicherheit und der Variationen der radiologischen Messpunkte eine separate Kalibrierung dieser Punkte sowie eine separate Auswertung der Ergebnisse vonnöten.

## **5. Zusammenfassung**

### **5.1. Zusammenfassung auf Deutsch**

Diese Studie liefert den Nachweis für die topographischen Beziehungen zwischen den unterschiedlichen Typen fazialer PNFs und den Deformationen der Sella turcica, wie sie auf Fernröntgenseitenbildern sichtbar sind. Vergrößerungen der Sella-Fläche korrelieren stark mit einem definierten Phänotyp bei NF1-Patienten, welche von einem fazialen PNF betroffen sind. Diese Erkenntnisse könnten für die Bewertung von mit dieser Krankheit einhergehenden Pathologien von gewisser Bedeutung in der Planung von rekonstruierenden chirurgischen Eingriffen im Gesicht dieser Patienten sein. Darüber hinaus sind diese Ergebnisse wertvoll für das Planen von chirurgischen Eingriffen in der Schädelbasis dieser NF1-Patienten. Auf der Grundlage der vorgestellten Ergebnisse muss davon ausgegangen werden, dass sich die Deformationen der Sella turcica in den definierten Patientengruppen bereits in der Kindheit manifestiert haben und wahrscheinlich embryonalen Ursprungs sind. Die Erkenntnisse dieser Untersuchung tragen außerdem zum Wissen über skelettale Dysmorphien dieses Syndroms bei.

### **5.2. Zusammenfassung auf Englisch**

This study provides evidence for the topographical relationships of the type of facial PNF and sella turcica deformities on lateral skull radiographs. Increased sella turcica area is strongly associated with a definite phenotype of NF1 patients affected with facial PNF. These findings may have some significance for the assessment of associated pathologies in the reconstructive surgery of the face of these patients. Furthermore, these results are valuable for the planning of surgical procedures on the cranial base in patients with NF1. On the basis of the presented findings, it must be assumed that the deformations of sella turcica in the defined patient groups have already manifested in childhood and are likely embryological in origin. The results of the examination are also a contribution to the knowledge about the skeletal dysmorphism of this syndrome.

## 6. Literatur

- Adrian C. Über Neurofibromatose und ihre Komplikationen. Beitr Klin Chir. 31: 1-98, 1901
- Alkofide E. Pituitary adenoma: a cephalometric finding. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2001;120(5):559-62.
- Alkofide EA. The shape and size of the sella turcica in skeletal class I, class II, and class III Saudi subjects. Eur J Orthod 2007;29: 457-63.
- Alwan S, Armstrong L, Joe H, Birch PH, Szudek J, Friedman JM. Associations of osseous abnormalities in Neurofibromatosis 1. Am J Med Genet A. 2007;143A(12):1326-33.
- Andredaki M, Koumantanou A, Dorotheou D, Halazonetis DJ. A cephalometric morphometric study of the sella turcica. Eur J Orthod. 2007;29(5):449-56.
- Anonymus. Neurofibromatosis. Conference Statement. Arch Neurol. 1988;45(5):575-578
- Arrington DK, Danehy AR, Peleggi A, Proctor MR, Irons MB, Ullrich NJ. Calvarial defects and skeletal dysplasia in patients with neurofibromatosis Type 1. J Neurosurg Pediatr. 2013;11(4):410-6. doi: 10.3171/2013.1.PEDS12409.
- Avery RA, Mansoor A, Idrees R, Trimboli-Heidler C, Ishikawa H, Packer RJ, Linguraru MG. Optic pathway glioma volume predicts retinal axon degeneration in neurofibromatosis type 1. Neurology. 2016 Nov 4. pii: 10.1212/WNL.0000000000003402
- Avizonis P. Zur Frage über den Zusammenhang der einseitigen Elephantiasis des Oberlides mit Erweiterung der Sella turcica. Z Augenheilkd 1927;63:235-241.
- Axelsson S, Storhaug K, Kjaer I. Postnatal size and morphology of the sella turcica. Longitudinal cephalometric standards for Norwegians between 6 and 21 years of age. Eur J Orthod. 2004;26(6):597-604.
- Becker E. Messungen der Keilbeinhöhlen, der Sella turcica, der Basiswinkel und des Sulcus fasciculi optici am seitlichen Röntgenbild des Schädels bei Kindern und Jugendlichen. Med. Diss., Rostock, 1960
- Bergland RM, Ray BS, Torack RM. Anatomical variations in the pituitary gland and adjacent structures in 225 human autopsy cases. J Neurosurg. 1968;28(2):93-9.
- Binet EF, Kieffer SA, Martin SH, Peterson HO. Orbital dysplasia in neurofibromatosis. Radiology. 1969;93(4):829-833.
- Bizzarri C, Bottaro G. Endocrine implications of neurofibromatosis 1 in childhood. Horm Res Paediatr. 2015;83(4):232-41. DOI: 10.1159/000369802.
- Bognanno JR, Edwards MK, Lee TA, Dunn DW, Roos KL, Klatte EC. Cranial MR imaging in neurofibromatosis. AJR Am J Roentgenol. 1988;151(2):381-8.
- Bonneville JF, Cattin F, Dietemann JL. Computed Tomography of the Pituitary Gland: Berlin – Heidelberg – New York: Springer Verlag; 1986.

- Borberg A (1951) Clinical and genetic investigations into tuberous sclerosis and Recklinghausen's neurofibromatosis. *Arch Psychiatr Neurol Scand (Suppl 71)*:1-239
- Brems H, Legius E (2013) Legius syndrome, an Update. Molecular pathology of mutations in SPRED1. *Keio J Med* 62:107-112
- Brossmann J, Czerny C, Freyschmidt J. Grenzen des Normalen und Anfänge des Pathologischen in der Radiologie des kindlichen und erwachsenen Skeletts. Stuttgart: Thieme; 2001, p. 405-5.
- Bruneton JN, Drouillard JP, Sabatier JC, Elie GP, Tavernier JF. Normal variants of the sella turcica. *Radiology*. 1979;131(1):99-104.
- Burrows EH. The so-called j-sella. *Br J Radiol*. 1964;37:661-9.
- Burrows EH. Bone changes in orbital neurofibromatosis. *Br J Radiol*. 1963;36:549-61.
- Busch W. Die Morphologie der Sella turcica und ihre Beziehungen zur Hypophyse. *Virchows Archiv* 1951;320:437-58.
- Caimari F, Korbonits M. Novel Genetic Causes of Pituitary Adenomas. *Clin Cancer Res*. 2016;22(20):5030-42.
- Cairns AG, North KN. Cerebrovascular dysplasia in neurofibromatosis type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(10):1165-1170. DOI: 10.1136/jnnp.2007.136457.
- Carmi D, Shohat M, Metzker A, Dickerman Z. Growth, puberty, and endocrine functions in patients with sporadic or familial neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *Pediatrics*. 1999;103(6 Pt 1):1257-62.
- Casselmann ES, Miller WT, Shu Ren Lin, Mandell GA. Von Recklinghausen's disease: incidence of roentgenographic findings with a clinical review of the literature. *CRC Crit Rev Diagn Imaging*. 1977;9(4):387-419.
- Chen SJ, Li YW, Wang TR, Hsu JC. Bony changes in common mucopolysaccharidoses. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1996;37(3):178-84.
- Cho YR, Jones S, Gosain AK. Neurofibromatosis: a cause of prepubertal gynaecomastia. *Plast Reconstr Surg*. 2008;121(3):34e-40e. DOI: 10.1097/01.prs.0000299299.46365.7e.
- Cnossen MH, Stam EN, Cooiman LC, Simonsz HJ, Stroink H, Oranje AP, Halley DJ, de Goede-Bolder A, Niermeijer MF, de Muinck Keizer-Schrama SM. Endocrinologic disorders and optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics*. 1997;100(4):667-70.
- Cung W, Freedman LA, Khan NE, Romberg E, Gardner PJ, Bassim CW, Baldwin AM, Widemann BC, Stewart DR. Cephalometry in adults and children with neurofibromatosis type 1: Implications for the pathogenesis of sphenoid wing dysplasia and the "NF1 facies". *Eur J Med Genet*. 2015;58(11):584-90. DOI: 10.1016/j.ejmg.2015.09.001.
- Cunha KS, Rozza-de-Menezes RE, Andrade RM, Almeida L, Janini M, Geller M. Oral manifestations of neurofibromatosis type 1 in children with facial plexiform neurofibroma: report of three cases. *J Clin Pediatr Dent*. 2015;39(2):168-71.

- Dahlberg G. Statistical methods for medical and biological students. New York: Interscience Publications; 1940.
- Davidson KC. Cranial and intracranial lesions in neurofibromatosis. *Am J Roentgenol* 1966;98:550-6.
- DiMario FJ Jr, Bowers P, Jagjivan B, Burleson J, Langshur S, Greenstein RM. Analysis of skull anthropometric measurements in patients with neurofibromatosis type-1. *Invest Radiol*. 1993;28(2):116-20.
- Dostálová S, Sonka K, Smahel Z, Weiss V, Marek J. Cephalometric assessment of cranial abnormalities in patients with acromegaly. *J Craniomaxillofac Surg*. 2003;31(2):80-7.
- Dutton JJ. Gliomas of the anterior visual pathway. *Surv Ophthalmol*. 1994;38(5):427-52.
- Easton DF, Ponder MA, Huson SM, Ponder BA. An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1 (NF1): evidence for modifying genes. *Am J Hum Genet*. 1993;53(2):305-13.
- Evans DG, Mason S, Huson SM, Ponder M, Harding AE, Strachan T (1997) Spinal and cutaneous schwannomatosis is a variant form of type 2 neurofibromatosis: a clinical and molecular study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62:361-366
- Fadda MT, Giustini SS, Verdino GG, Bartoli DD, Mustazza MC, Iannetti GG, Calvieri SS. Role of maxillofacial surgery in patients with neurofibromatosis type I. *J Craniofac Surg*. 2007;18(3):489-96.
- Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:939-55. DOI: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00053-9.
- Fowler FD, Matson DD. Gliomas of the optic pathways in childhood. *J Neurosurg*. 1957;14(5):515-28.
- Friedland B, Meazzini MC. Incidental finding of an enlarged sella turcica on a lateral cephalogram. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1996;110(5):508-12.
- Friedrich RE, Heiland M, Kehler U, Schmelzle R. Reconstruction of sphenoid wing dysplasia with pulsating exophthalmos in a case of neurofibromatosis type 1 supported by intraoperative navigation using a new skull reference system. *Skull Base*. 2003a;13(4):211-7.
- Friedrich RE, Giese M, Schmelzle R, Mautner VF, Scheuer HA. Jaw malformations plus displacement and numerical aberrations of teeth in neurofibromatosis type 1: a descriptive analysis of 48 patients based on panoramic radiographs and oral findings. *J Craniomaxillofac Surg*. 2003b;31(1):1-9.
- Friedrich RE (2010) Maxillofaziale und orale Neurofibromatose Typ 1, Shaker, Aachen
- Friedrich RE, Rother J, Christ G, Lehmann M, Eulenburg CG, Giese M, Scheuer HA. Analysis of orbital plain radiographs for orbital deformities in neurofibromatosis type 1 patients, with special reference to alterations of the orbital rim as indicators of adjacent plexiform neurofibroma. *Anticancer Res*. 2013;33(3):1081-90.

- Friedrich RE, Hagel C, Mautner VF. Ipsilateral sphenoid wing dysplasia, orbital plexiform neurofibroma and fronto-parietal dermal cylindroma in a patient with segmental neurofibromatosis. *Anticancer Res.* 2015;35(12):6813-8.
- Friedrich RE, Nuding MA. Optic pathway glioma and cerebral focal abnormal signal intensity in patients with Neurofibromatosis Type 1: Characteristics, treatment choices and follow-up in 134 affected individuals and a brief review of the literature. *Anticancer Res.* 2016;36(8):4095-121.
- Goalwin HA. Profile roentgenograms of the optic canal. *Amer. J. Roentgenol.* 1927;17:573-9.
- Greig AV, Kirkpatrick NA, Joshi N, Kelly M, Waterhouse N. Giant hemifacial plexiform neurofibroma arising from trigeminal ganglion. *J Craniofac Surg.* 2009;20(3):833-6.
- Habiby R, Silverman B, Listernick R, Charrow J. Precocious puberty in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr.* 1995;126(3):364-67.
- Hasund A. Klinische Kephaleximetrie für die Bergen-Technik. Universität Bergen, Norwegen, 1974.
- Hegedus B, Yeh TH, Lee DY, Emmett RJ, Li J, Gutmann DH. Neurofibromin regulates somatic growth through the hypothalamic-pituitary axis. *Hum Mol Genet.* 2008;17(19):2956-66. DOI: 10.1093/hmg/ddn194.
- Holman CB. Roentgenologic manifestations of glioma of the optic nerve and chiasm. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1959;82:462-71.
- Houston WJB. The analysis of errors in orthodontic measurements. *Am J Orthod.* 1983;83:382-90.
- Huggare J, Kantomaa T, Serlo W, Rönning O. Craniofacial morphology in untreated shunt-treated hydrocephalic children. *Acta Neurochir (Wien).* 1989;97(3-4):107-10
- Huson SM. Neurofibromatosis 1: a clinical and genetic overview. In: SM Huson and RA Hughes (eds.) 'Neurofibromatoses', London: Chapman and Hall; 1994. p. 160-203.
- Ibe D. Kephaleximetrisches Kontrollmaterial: Idealokklusion. Teil 1: Fehleranalyse. *Kieferorthop Mittlg* 1993;7: 31-40.
- Ibe D. Kephaleximetrisches Kontrollmaterial: Idealokklusion. Teil II: Statistische Analyse. *Kieferorthop. Mittlg.* 1995;9: 61-68.
- Israel H. Continuing growth in sella turcica with age. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1970 Mar;108(3):516-527.
- Jacoby CG, Go RT, Beren RA. Cranial CT of neurofibromatosis. *AJR Am J Roentgenol.* 1980;135(3):553-7.
- Jacquemin C, Bosley TM, Svedberg H. Orbit deformities in craniofacial neurofibromatosis type 1. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24(8):1678-82.
- Janss AJ, Grundy R, Cnaan A, Savino PJ, Packer RJ, Zackai EH, Goldwein JW, Sutton LN, Radcliffe J, Molloy PT, Phillips PC, Lange B. Optic pathway and hypothalamic/chiasmatic gliomas in children younger than age 5 years with a 6-year

- follow-up. *Cancer*. 1995;75(4):1051-9. 10.1002/1097-0142(19950215)75:4<1051::AID-CNCR2820750423>3.0.CO;2-S
- Kalifa C, Ernest C, Rodary C, Sarrazin D, Bloch-Michel E, Lemerle J. Les gliomes du chiasma optique chez l'enfant. Etude rétrospective de 57 cas traités par irradiation. *Arch Fr Pediatr*. 1981;38(5):309-313.
- Keats TE. *Röntgenatlas der Normvarianten.*, Stuttgart – New York: G. Fischer Verlag; 1990, p. 127.
- Kier EL. The infantile sella turcica. New roentgenologic and anatomic concepts based on a developmental study of the sphenoid bone. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1968;102(4):747-67.
- Kier EL. "J" and "omega" shape of sella turcica. Anatomic clarification of radiologic misconceptions. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*. 1969;9:91-4.
- Kjær I. Sella turcica morphology and the pituitary gland—a new contribution to craniofacial diagnostics based on histology and neuroradiology. *Eur J Orthod*. 2015;37(1):28-36. DOI: 10.1093/ejo/cjs091.
- Kluwe L, Friedrich R, Mautner VF. Loss of NF1 allele in Schwann cells but not in fibroblasts derived from an NF1-associated neurofibroma. *Genes Chromosomes Cancer*. 1999 Mar;24(3):283-5.
- Kosty J, Staarman B, Zimmer LA, Zuccarello M. Infundibular haemangioblastoma in a patient with Neurofibromatosis Type 1: Case report and review of the literature. *World Neurosurg*. 2016;88:693.e7-e12. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.12.030.
- Korayem M, Alkofide E: Size and shape of the sella turcica in subjects with Down syndrome. *Orthod Craniofac Res*. 2015;18(1):43-50. DOI: 10.1111/ocr.12059.
- Krennmair G, Lenglinger F, Bartl W. Über die Größe der Sella turcica im seitlichen Fernröntgen. *Stomatologie*. 1997;94:77-81
- Kuorilehto T, Pöyhönen M, Bloigu R, Heikkinen J, Väänänen K, Peltonen J. Decreased bone mineral density and content in neurofibromatosis type 1: lowest local values are located in the load-carrying parts of the body. *Osteoporos Int*. 2005;Aug;16(8):928-36.
- Lanz/Wachsmuth. *Praktische Anatomie. Kopf-Gehirn und Augenschädel*, Springer Verlag, Berlin- Heidelberg – New York; 2004, p. 81-107.
- Legius E, Marchuk D, Collins FS, Glover TW. Somatic deletion of the neurofibromatosis type 1 gene in a neurofibrosarcoma supports a tumour suppressor gene hypothesis. *Nat Genet*. 1993;3(2):122-6.
- Listernick RB, Charrow J, Greenwald MJ, Esterly NB. Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr*. 1989;114:788-92.
- Mahapatra AK, Agrawal D. Anterior encephaloceles: a series of 103 cases over 32 years. *J Clin Neurosci*. 2006;13(5):536-9.
- Manara R, Rampazzo A, Cananzi M, Salviati L, Mardari R, Drigo P, Tomanin R, Gasparotto N, Priante E, Scarpa M. Hunter syndrome in an 11-year old girl on enzyme

- replacement therapy with idursulfase: brain magnetic resonance imaging features and evolution. *J Inher Metab Dis*. 2010;33 Suppl 3:S67-72. doi: 10.1007/s10545-009-9023-8.
- Martin P, Cushing H. Primary gliomas of the chiasm and optic nerves in their intracranial portion. *Arch Ophthalmol*. 1923;52: 209-41.
- Mautner VF, Hartmann M, Kluwe L, Friedrich RE, Fünsterer C. MRI growth patterns of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1. *Neuroradiology*. 2006;48(3):160-65.
- Mitsushashi T, Hashimoto R, Nagahama S, Nagata Y. Intracellular cavernous angioma in neurofibromatosis. *Hum Pathol*. 1991;22(6):623-4.
- Moffitt AH. Discovery of pathologies by orthodontists on lateral cephalograms. *Angle Orthod*. 2011;81(1):58-63. DOI: 10.2319/040510-190.1.
- Morota N, Watabe T, Inukai T, Hongo K, Nakagawa H. Anatomical variants in the floor of the third ventricle; implications for endoscopic third ventriculostomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(4):531-4.
- Mulvihill JJ. Malignancy: epidemiologically associated cancers. In: SM Huson and RA Hughes (eds.) 'Neurofibromatoses', London: Chapman and Hall; 1994. p. 305-315.
- Nielsson B. The normal size of sella turcica. *Acta Genet Stat Med*. 1949/1950; 1:355-60.
- Oderich GS, Sullivan TM, Bower TC, Gloviczki P, Miller DV, Babovic-Vuksanovic D, Macedo TA, Stanson A. Vascular abnormalities in patients with neurofibromatosis syndrome type I: clinical spectrum, management, and results. *J Vasc Surg*. 2007;46(3):475-84.
- Ostrowski K, Bonicki W, Sadowski Z, Wisławski J. Tetniak tętnicy szyjnej wewnętrznej w obrębie siodła tureckiego imitujący guz przysadki. [Internal carotid artery aneurysm in the sella turcica area simulating pituitary tumor]. *Neurol Neurochir Pol*. 1984;18(2):187-90. [Auf Polnisch]
- Panteliadis CP, Hagel C, Ramsis B (eds.). *Neurocutaneous Disorders*. München: Elsevier; 2016
- Pasmant E, de Saint-Trivier A, Laurendeau I, Dieux-Coeslier A, Parfait B, Vidaud M, Vidaud D, Bièche I. Characterization of a 7.6-Mb germline deletion encompassing the NF1 locus and about a hundred genes in an NF1 contiguous gene syndrome patient. *Eur J Hum Genet*. 2008;16:1459-66. DOI: 10.1038/ejhg.2008.134.
- Pinnamaneni K, Birge SJ, Avioli LV. Prolactin-secreting pituitary tumour associated with von Recklinghausen's disease. *Arch Intern Med*. 1980;140(3):397-9.
- Prashant Prasad G, Lang FF, Bruner JM, Ater JL, McCutcheon IE. Transsphenoidal removal of intrasellar pilocytic astrocytoma. *J Clin Neurosci*. 2014;21(6):1047-8. doi: 10.1016/j.jocn.2013.10.004.
- Preiser SA, Davenport CB (1918) Multiple neurofibromatosis. *Am J Med Sci* 156: 507-540

- Rad E, Tee AR. Neurofibromatosis type 1: Fundamental insights into cell signalling and cancer. *Semin Cell Dev Biol.* 2016;52:39-46. DOI: 10.1016/j.semcdb.2016.02.007.
- von Recklinghausen FD. Ueber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen. Hirschwald, Berlin, 1882
- Scheithauer BW, Woodruff JM, Erlandson RA (eds) (1999) Tumors of the peripheral nervous system. *Atlas of Tumour Pathology. Third Series, Fascicle 24.* Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, pp 105-218, 303-372, 385-404
- Scheuer HA, Höltje WJ, Hasund A, Pfeifer G: Prognosis of facial growth in patients with unilateral complete clefts of the lip, alveolus and palate. *J Craniomaxillofac Surg* 2001;29: 198-204.
- Scheuer HA. Röntgenkephalometrische Diagnosen von Dysgnathien und Profilstörungen als Grundlage der Planung und Stabilität kombiniert kieferorthopädisch-kieferchirurgischer Behandlungen Aachen: Shaker; 2008.
- Segner D, Hasund A. Individualisierte Kephalmetrie, Hamburg: HansaDont; 1991.
- Seitz S, Schnabel C, Busse B, Schmidt HU, Beil FT, Friedrich RE, Schinke T, Mautner VF, Amling M. High bone turnover and accumulation of osteoid in patients with neurofibromatosis 1. *Osteoporos Int.* 2010; Jan;21(1):119-27 DOI: 10.1007/s00198-009-0933-y.
- Shapiro R, Robinson F. *The Embryogenesis of the Human Skull. An Anatomic and Radiographic Atlas.* Cambridge, Mass: Harvard University Press; 1980.
- Shofty B, Constantini S, Ben-Shachar S. Advances in molecular diagnosis of Neurofibromatosis Type 1. *Semin Pediatr Neurol.* 2015;22(4):234-9. DOI: 10.1016/j.spn.2015.10.007.
- Steel TR, Bentivoglio PB, Garrick R. Vascular neurofibromatosis affecting the internal carotid artery: a case report. *Br J Neurosurg.* 1994;8:233-7.
- Stein AL, Levenick MN, Kletzkly OA. Computed tomography versus magnetic resonance imaging for the evaluation of suspected pituitary adenomas. *Obstet Gynecol.* 1989;73(6):996-9.
- Solanki C, Ramachandran S, Devi BI, Sharma R. Calvarial defects in the region of the lambdoid suture in neurofibromatosis type-1 patients. *J Pediatr Neurosci.* 2015;10(1):22-4. DOI: 10.4103/1817-1745.154322.
- Stevenson DA, Little D, Armstrong L, Crawford AH, Eastwood D, Friedman JM, Gregg T, Gutierrez G, Hunter-Schaedle K, Kendler DL, Kolanczyk M, Monsell F, Oetgen M, Richards BS, Schindeler A, Schorry EK, Wilkes D, Viskochil DH, Yang FC, Elefteriou F. Approaches to treating NF1 tibial pseudarthrosis: consensus from the Children's Tumour Foundation NF1 Bone Abnormalities Consortium. *J Pediatr Orthop.* 2013;33(3):269-75. DOI:
- Tänzer A (1966) Die Veränderungen am Schädel bei der Neurofibromatosis Recklinghausen. *Fortschr Röntgenstr* 105:50-62

- Tekiner H, Acer N, Kelestimur F. Sella turcica: an anatomical, endocrinological, and historical perspective. *Pituitary*. 2015;18(4):575-8. DOI: 10.1007/s11102-014-0609-2.
- Tekkök IH, Tahta K, Saglam S. Optic nerve glioma presenting as a huge intrasellar mass. Case report. *J Neurosurg Sci*. 1994;38(2):137-40.
- Tetradis S, Kantor ML. Prevalence of skeletal and dental anomalies and normal variants seen in cephalometric and other radiographs of orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1999;116(5):572-7.
- Upadhyaya M, Spurlock G, Monem B, Thomas N, Friedrich RE, Kluwe L, Mautner V. Germline and somatic NF1 gene mutations in plexiform neurofibromas. *Hum Mutat*. 2008;29(8):E103-E111. DOI: 10.1002/humu.20793.
- Upadhyaya M. Neurofibromatosis type 1: diagnosis and recent advances. *Expert Opin Med Diagn*. 2010;4(4):307-22. DOI: 10.1517/17530059.2010.494660
- Valassi E, Biller BM, Klibanski A, Swearingen B. Clinical features of non-pituitary sellar lesions in a large surgical series. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(6):798-807. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03881.x.
- Waardenburg PJ. Neurofibromatosis en vergroting van de sella turcica. [Neurofibromatosis and enlargement of sella turcica]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1951;95(25):1814-7. (Auf Niederländisch]
- Warrington NM, Woerner BM, Dagainakatte GC, Dasgupta B, Perry A, Gutmann DH, Rubin JB. Spatiotemporal differences in CXCL12 expression and cyclic AMP underlie the unique pattern of optic glioma growth in neurofibromatosis type 1. *Cancer Res*. 2007;67(18):8588-95.
- Winkelbauer A. Die Veränderungen am Schädelskelett bei der Neurofibromatosis. *Dtsch Z Chir* 1927;205:231-57.
- Wren MWG. Significance of the so-called J-shaped sella in the diagnosis of intracranial aneurysm. *Br. J Ophthal*. 1969;53:307-9.

## **7. Lebenslauf**

Der Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

## 8. Danksagung

Ich danke Prof. Dr. med. Dr. med. dent. **Reinhard E. Friedrich**, Oberarzt an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, UKE, für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die konstante Betreuung in allen Phasen dieser Untersuchung.

Ich danke PD Dr. med. dent. **Hanna A. Scheuer**, Abteilung für Kieferorthopädie der Zahn-Mund-Kieferklinik, UKE, für die sehr hilfreiche Beratung zur Kephalometrie und zu den Berechnungsgrundlagen dieser Untersuchung. Ich danke ihr weiterhin dafür, dass ich einen Teil der Analysen in ihren Praxisräumen durchführen konnte und hier von einem freundlichen Praxis-Team unterstützt worden bin.

Ich danke Herrn Dr. med. dent. **Jan Marten Lehmann**, Neumünster, für wertvolle Ratschläge zur Bearbeitung der Daten.

Ich danke Frau **Andrea Rusche**, Computerforum, Elmshorn, für die Anpassung der Software Dental Vision® an die Anforderungen dieser Untersuchung.

Ich danke Dr. **Christine zu Eulenburg** und Dr. **Andrea Suling**, beide Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, UKE, für die Beratung bei der statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, **Gesa Laitenberger** und **Thomas Baumann**, für die Unterstützung auf meinem bisherigen Lebensweg.

## 9. Originalpublikation dieser Arbeit

Die Originalveröffentlichung dieser wissenschaftlichen Arbeit ist erschienen unter dem Titel

***“Sella turcica measurements on lateral cephalograms of patients with neurofibromatosis type 1.”***

in der Zeitschrift

GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW. 2017 Mar 23;6:Doc05.

doi: 10.3205/iprs000107. eCollection 2017.

Die Autoren sind: Friedrich RE\*, Baumann J\*, Suling A, Scheuer HT, Scheuer HA.

\*gleichberechtigte Ko-Erstautoren

## **10. Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: *Johanna Baumann*